

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 250 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE bevat ongeveer 50 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA) per ml, octocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ADVATE bedraagt ongeveer 4.520-11.300 IE/mg proteïne.

Octocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd proteïne dat bestaat uit 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO). Bereid zonder de toevoeging van (exogene) proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,45 mmol natrium (10 mg) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). ADVATE is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie terwijl reanimatie-apparatuur onmiddellijk beschikbaar is in geval van anafylaxie.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de WHO-standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in IE (ten opzichte van de internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling op aanvraag

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt met de volgende formule bepaald:

$$\text{vereiste eenheden (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor VIII (\%)} \times 0,5$$

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

Tabel 1 – Leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen		
Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Gedurende het verloop van de behandeling wordt het aanbevolen de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma correct te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de injecties. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het vereist de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen aan de hand van een onderzoek naar de

factor VIII-activiteit in plasma. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij de niveaus van *in-vivorecovery* kunnen verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Preventie

Voor langetermijnpreventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A bedragen de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen.

Pediatrische patiënten

De dosis bij behandeling op aanvraag is bij pediatrie patiënten (0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassen patiënten. Voor profylactische behandeling van patiënten jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen.

Wijze van toediening

ADVATE moet intraveneus worden toegediend. Een passende training is vereist indien de toediening niet uitgevoerd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De toedieningssnelheid moet zo worden bepaald, dat de patiënt die als aangenaam ervaart, en bedraagt maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,7 tot 7,3.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor muizen- of hamsterproteïnen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd bij ADVATE. Het product bevat sporen van muizen- en hamsterproteïnen. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden aangeraden het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling van shock worden toegepast.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prostollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle

patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Complicaties bij de behandeling als gevolg van de katheter

Indien een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is vereist, moet rekening worden gehouden met het risico van complicaties als gevolg van het CVAD waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterlocatie.

Overwegingen in verband met hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en de geneesmiddelbatch anderzijds.

Pediatrische patiënten:

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ADVATE.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADVATE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek met ADVATE bij 418 personen met minimaal één blootstelling aan ADVATE zijn in totaal 93 bijwerkingen (ADR's) gemeld. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren de vorming van neutraliserende antistoffen voor factor VIII (remmers), hoofdpijn en koorts.

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) worden zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Ontwikkeling van antistoffen tegen muizen- en/of hamsterproteïne met gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan worden waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADVATE, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Overzicht bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 geeft de frequentie van bijwerkingen aan in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering. De tabel is gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	soms
	laryngitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	factor VIII-remming	soms (PTP's) ^d zeer vaak (PUP's) ^d
	lymfangitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	niet bekend
	overgevoeligheid ^c	niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	geheugenstoornis	soms
	syncope	soms
	trillen	soms
	migraine	soms
	dysgeusie	soms
Oogaandoeningen	oogontsteking	soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	soms
Bloedvataandoeningen	hematoom	soms
	opvliegingen	soms
	bleekheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	soms
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree	soms
	pijn in de bovenbuik	soms
	misselijkheid	soms
	braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	jeuk	soms
	huiduitslag	soms

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
	overmatig zweten	soms
	urticaria	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pyrexie	vaak
	perifeer oedeem	soms
	pijn op de borst	soms
	borstongemak	soms
	koude rillingen	soms
	zich niet normaal voelen	soms
	hematoom op punctieplaats van bloedvat	soms
	vermoeidheid	niet bekend
	injectieplaatsreactie	niet bekend
	malaise	niet bekend
Onderzoeken	verhoogd aantal monocytën	soms
	verlaagd niveau van factor VIII-stollingsactiviteit ^b	soms
	verminderde hematocrietwaarde	soms
	abnormale laboratoriumtests	soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	complicatie na de verrichting	soms
	bloeding na de verrichting	soms
	reactie op de plaats van verrichting	soms

- a) Berekend op basis van het totale aantal patiënten die ADVATE toegediend kregen (418).
- b) De onverwachte daling van de niveaus van factor VIII-stollingsactiviteit is waargenomen bij één patiënt tijdens de continue infusie van ADVATE na de chirurgische ingreep (dagen 10 – 14 na de operatie). Gedurende deze periode was hemostase steeds behouden. Zowel de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma als de klaringssnelheden bereikten opnieuw de normale waarden op dag 15 na de operatie. De onderzoeken naar factor VIII-remmers uitgevoerd na beëindiging van de continue infusie en het onderzoek waren negatief.
- c) ADR uitgelegd in de rubriek hierna.
- d) De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ADR's specifiek voor residuen van het productieproces

Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen proteïnen geproduceerd in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO), lieten er 3 een statistisch significante opwaartse trend in titers zien, vertoonden er 4 aanhoudende pieken of voorbijgaande spikes, en vertoonde één patiënt allebei, maar had geen klinische symptomen. Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen muriene IgG, lieten er 10 een statistisch significante opwaartse trend zien, vertoonden er 2 een aanhoudende piek of voorbijgaande spike en vertoonde één patiënt allebei. Vier van deze patiënten meldden geïsoleerde gevallen van urticaria, jeuk, huiduitslag en licht verhoogde eosinofiele tellingen onder herhaalde blootstellingen aan het onderzoeksproduct.

Overgevoelighedsreacties

Allergische overgevoelighedsreacties omvatten anafylaxie en hebben zich gemanifesteerd als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, roodheid, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus.

Pediatrische patiënten

Naast de ontwikkeling van remmers in eerder onbehandelde pediatrische patiënten (PUP's) en complicaties als gevolg van de katheter, zijn er geen leeftijdsspecifieke verschillen in ADR's opgemerkt tijdens klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gemeld met recombinante stollingsfactor VIII.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische producten, bloedstollingsfactor VIII.
ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII-/von Willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. ADVATE bevat recombinante stollingsfactor VIII (octocog alfa), een glycoproteïne die biologisch gelijkwaardig is met de factor VIII-glycoproteïne in humaan plasma.

Octocog alfa is een glycoproteïne die bestaat uit 2332 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 280 kDa. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt octocog alfa zich aan de endogene von Willebrandfactor in de bloedcirculatie van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij de conversie van factor X naar geactiveerde factor X versneld wordt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine, waardoor er een klontor kan worden gevormd. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde niveaus van factor VIII-activiteit en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma verhoogd, waarbij de factor VIII-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd kunnen worden.

Gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met remmers zijn verzameld. In een subonderzoek van PUP-onderzoek 060103 zijn ITI-behandelingen bij 11 PUP's gedocumenteerd. Retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd onder 30 pediatrische patiënten m.b.t. ITI (in onderzoek 060703). In een niet-interventioneel prospectief registratieonderzoek (PASS-INT-004) werd ITI gedocumenteerd bij 44 pediatrische en volwassen patiënten, van wie er 36 ITI-therapie voltooiden. Uit de gegevens blijkt dat immuuntolerantie kan worden bereikt.

In onderzoek 060201 zijn twee lange-termijn profylaxeschema's van 53 eerder behandelde patiënten vergeleken: een individueel, farmacokinetisch geleid doseringsschema (binnen een bereik van 20 tot 80 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht met intervallen van 72 ± 6 uur, n=23) en een standaard profylactische dosering (20 tot 40 IE/kg om de 48 ± 6 uur, n=30). Het farmacokinetisch geleide doseringsschema was (volgens een specifieke formule) gericht op handhaving van factor VIII dalspiegels $\geq 1\%$ bij het interdoseringsinterval van 72 uur. Gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat de twee profylactische doseringsschema's vergelijkbaar zijn in termen van reductie van het bloedingspercentage.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADVATE in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) in "Immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) die factor VIII-remmers hebben

gevormd" en "Behandeling en preventie van bloeden bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)" (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetisch onderzoek met ADVATE is uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $\leq 2\%$). De plasmamonsters zijn geanalyseerd in een centraal laboratorium met behulp van een eenfasig stollingsonderzoek.

De farmacokinetische gegevens afkomstig van in totaal 195 patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$) zijn opgenomen in de farmacokinetische analyseset volgens protocol. Categorieën van deze analyses voor zuigelingen (1 maand tot < 2 jaar), kinderen (2 tot < 5 jaar), oudere kinderen (5 tot < 12 jaar), adolescenten (12 tot < 18 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder) zijn gebruikt voor samenvatting van de farmacokinetische parameters, waarbij leeftijd is gedefinieerd als leeftijd ten tijde van de farmacokinetische infusie.

Tabel 3 Overzicht van farmacokinetische parameters voor ADVATE per leeftijdsgroep met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$)					
Parameter (gemiddelde \pm standaarddeviatie)	Zuigelingen (n=5)	Kinderen (n=30)	Oudere kinderen (n=18)	Adolescenten (n=33)	Volwassenen (n=109)
Totaal AUC (IE*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Aangepaste incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halfwaardetijd (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale plasmaconcentratie na infusie (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gemiddelde verblijfsduur (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distributievolume bij steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Klaring (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Berekend als (C_{max} - Factor VIII bij aanvang) gedeeld door de dosis in IU/kg, waarbij C_{max} de maximale post-infusie Factor VIII-waarde is.

De veiligheid en hemostatische werkzaamheid van ADVATE bij de pediatrische populatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. De aangepaste recovery en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) lagen ongeveer 20% lager bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) dan bij volwassenen, wat deels te wijten kan zijn aan het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Momenteel zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ADVATE bij niet eerder behandelde patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxicologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale toxiciteit en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

mannitol
natriumchloride
histidine
trehalose
calciumchloride
trometamol
polysorbaat 80
glutathion (gereduceerd)

Oplosmiddel

gesteriliseerd water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Het einde van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur moet worden genoteerd op de buitenverpakking van het product. Het product mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ADVATE met BAXJECT II: de injectieflacon met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADVATE in BAXJECT III: de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn vervaardigd van type I-glas en afgesloten met een stop van chlorobutyl- of broombutylrubber. Het product wordt in een van de volgende configuraties geleverd:

- ADVATE met BAXJECT II: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met 5 ml oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklaar BAXJECT III-hulpmiddel in een verzegelde blisterverpakking (de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

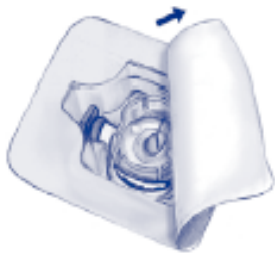
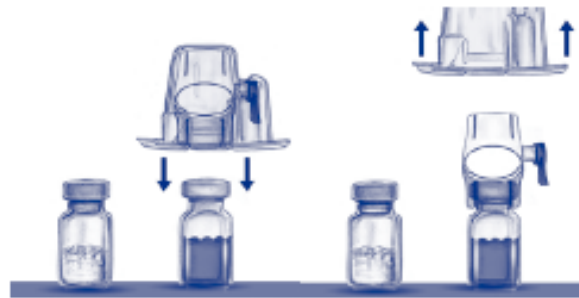
Na reconstitutie van het gevriesdroogde product moet ADVATE intraveneus worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of verkleuring.

Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

- Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.
- Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
- Het preparaat niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie met BAXJECT II

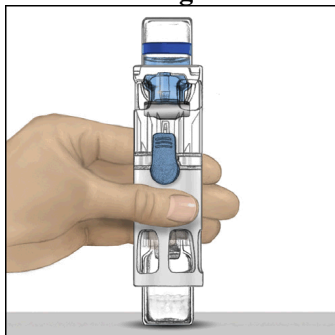
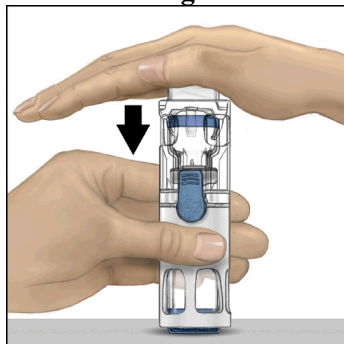
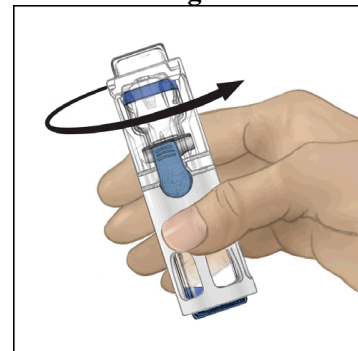
- Voor reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie gebruiken die beide in de verpakking worden meegeleverd.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 - Een aseptische techniek moet worden toegepast.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).
 8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a**Fig. b****Fig. c**

Reconstitutie met BAXJECT III

- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.

1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.

Fig. 1**Fig. 2****Fig. 3**

Toediening

Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Vóór de toediening moeten parenterale geneesmiddelen worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes, indien de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing mag worden gebruikt.

1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II / BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II / BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer intraveneus. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart. Vóór en tijdens de toediening van ADVATE moet de polsslag worden bepaald. Indien er een significante stijging optreedt, volstaat doorgaans een verlaging van de toedieningssnelheid of een tijdelijke onderbreking van de injectie om de symptomen onmiddellijk te laten verdwijnen (zie rubrieken 4.4. en 4.8.).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/001
EU/1/03/271/011

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2004.
Datum van laatste verlenging: 20 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE bevat ongeveer 100 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA) per ml, octocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ADVATE bedraagt ongeveer 4.520-11.300 IE/mg proteïne.

Octocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd proteïne dat bestaat uit 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO). Bereid zonder de toevoeging van (exogene) proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,45 mmol natrium (10 mg) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). ADVATE is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie terwijl reanimatie-apparatuur onmiddellijk beschikbaar is in geval van anafylaxie.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de WHO-standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in IE (ten opzichte van de internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling op aanvraag

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt met de volgende formule bepaald:

$$\text{vereiste eenheden (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor VIII (\%)} \times 0,5$$

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

Tabel 1 – Leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen		
Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Gedurende het verloop van de behandeling wordt het aanbevolen de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma correct te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de injecties. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het vereist de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen aan de hand van een onderzoek naar de

factor VIII-activiteit in plasma. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij de niveaus van *in-vivorecovery* kunnen verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Preventie

Voor langetermijnpreventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A bedragen de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen.

Pediatrische patiënten

De dosis bij behandeling op aanvraag is bij pediatrie patiënten (0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassen patiënten. Voor profylactische behandeling van patiënten jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen.

Wijze van toediening

ADVATE moet intraveneus worden toegediend. Een passende training is vereist indien de toediening niet uitgevoerd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De toedieningssnelheid moet zo worden bepaald, dat de patiënt die als aangenaam ervaart, en bedraagt maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,7 tot 7,3.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor muizen- of hamsterproteïnen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd bij ADVATE. Het product bevat sporen van muizen- en hamsterproteïnen. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden aangeraden het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling van shock worden toegepast.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prothrombinactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle

patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Complicaties bij de behandeling als gevolg van de katheter

Indien een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is vereist, moet rekening worden gehouden met het risico van complicaties als gevolg van het CVAD waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterlocatie.

Overwegingen in verband met hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en de geneesmiddelbatch anderzijds.

Pediatrische patiënten:

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ADVATE.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADVATE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek met ADVATE bij 418 personen met minimaal één blootstelling aan ADVATE zijn in totaal 93 bijwerkingen (ADR's) gemeld. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren de vorming van neutraliserende antistoffen voor factor VIII (remmers), hoofdpijn en koorts.

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) worden zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Ontwikkeling van antistoffen tegen muizen- en/of hamsterproteïne met gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan worden waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADVATE, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Overzicht bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 geeft de frequentie van bijwerkingen aan in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering. De tabel is gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	soms
	laryngitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	factor VIII-remming	soms (PTP's) ^d zeer vaak (PUP's) ^d
	lymfangitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	niet bekend
	overgevoeligheid ^c	niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	geheugenstoornis	soms
	syncope	soms
	trillen	soms
	migraine	soms
	dysgeusie	soms
Oogaandoeningen	oogontsteking	soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	soms
Bloedvataandoeningen	hematoom	soms
	opvliegingen	soms
	bleekheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	soms
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree	soms
	pijn in de bovenbuik	soms
	misselijkheid	soms
	braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	jeuk	soms
	huiduitslag	soms

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
	overmatig zweten	soms
	urticaria	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pyrexie	vaak
	perifeer oedeem	soms
	pijn op de borst	soms
	borstongemak	soms
	koude rillingen	soms
	zich niet normaal voelen	soms
	hematoom op punctieplaats van bloedvat	soms
	vermoeidheid	niet bekend
	injectieplaatsreactie	niet bekend
	malaise	niet bekend
Onderzoeken	verhoogd aantal monocytën	soms
	verlaagd niveau van factor VIII-stollingsactiviteit ^b	soms
	verminderde hematocrietwaarde	soms
	abnormale laboratoriumtests	soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	complicatie na de verrichting	soms
	bloeding na de verrichting	soms
	reactie op de plaats van verrichting	soms

- a) Berekend op basis van het totale aantal patiënten die ADVATE toegediend kregen (418).
- b) De onverwachte daling van de niveaus van factor VIII-stollingsactiviteit is waargenomen bij één patiënt tijdens de continue infusie van ADVATE na de chirurgische ingreep (dagen 10 – 14 na de operatie). Gedurende deze periode was hemostase steeds behouden. Zowel de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma als de klaringssnelheden bereikten opnieuw de normale waarden op dag 15 na de operatie. De onderzoeken naar factor VIII-remmers uitgevoerd na beëindiging van de continue infusie en het onderzoek waren negatief.
- c) ADR uitgelegd in de rubriek hierna.
- d) De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ADR's specifiek voor residuen van het productieproces

Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen proteïnen geproduceerd in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO), lieten er 3 een statistisch significante opwaartse trend in titers zien, vertoonden er 4 aanhoudende pieken of voorbijgaande spikes, en vertoonde één patiënt allebei, maar had geen klinische symptomen. Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen muriene IgG, lieten er 10 een statistisch significante opwaartse trend zien, vertoonden er 2 een aanhoudende piek of voorbijgaande spike en vertoonde één patiënt allebei. Vier van deze patiënten meldden geïsoleerde gevallen van urticaria, jeuk, huiduitslag en licht verhoogde eosinofiele tellingen onder herhaalde blootstellingen aan het onderzoeksproduct.

Overgevoelighedsreacties

Allergische overgevoelighedsreacties omvatten anafylaxie en hebben zich gemanifesteerd als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, roodheid, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus.

Pediatrie patiënten

Naast de ontwikkeling van remmers in eerder onbehandelde pediatrie patiënten (PUP's) en complicaties als gevolg van de katheter, zijn er geen leeftijdsspecifieke verschillen in ADR's opgemerkt tijdens klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gemeld met recombinante stollingsfactor VIII.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische producten, bloedstollingsfactor VIII.
ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII-/von Willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. ADVATE bevat recombinante stollingsfactor VIII (octocog alfa), een glycoproteïne die biologisch gelijkwaardig is met de factor VIII-glycoproteïne in humaan plasma.

Octocog alfa is een glycoproteïne die bestaat uit 2332 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 280 kDa. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt octocog alfa zich aan de endogene von Willebrandfactor in de bloedcirculatie van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij de conversie van factor X naar geactiveerde factor X versneld wordt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine, waardoor er een klontor kan worden gevormd. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde niveaus van factor VIII-activiteit en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma verhoogd, waarbij de factor VIII-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd kunnen worden.

Gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met remmers zijn verzameld. In een subonderzoek van PUP-onderzoek 060103 zijn ITI-behandelingen bij 11 PUP's gedocumenteerd. Retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd onder 30 pediatrische patiënten m.b.t. ITI (in onderzoek 060703). In een niet-interventioneel prospectief registratieonderzoek (PASS-INT-004) werd ITI gedocumenteerd bij 44 pediatrische en volwassen patiënten, van wie er 36 ITI-therapie voltooiden. Uit de gegevens blijkt dat immuuntolerantie kan worden bereikt.

In onderzoek 060201 zijn twee lange-termijn profylaxeschema's van 53 eerder behandelde patiënten vergeleken: een individueel, farmacokinetisch geleid doseringsschema (binnen een bereik van 20 tot 80 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht met intervallen van 72 ± 6 uur, $n=23$) en een standaard profylactische dosering (20 tot 40 IE/kg om de 48 ± 6 uur, $n=30$). Het farmacokinetisch geleide doseringsschema was (volgens een specifieke formule) gericht op handhaving van factor VIII dalspiegels $\geq 1\%$ bij het interdoseringsinterval van 72 uur. Gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat de twee profylactische doseringsschema's vergelijkbaar zijn in termen van reductie van het bloedingspercentage.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADVATE in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) in "Immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) die factor VIII-remmers hebben

gevormd" en "Behandeling en preventie van bloeden bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)" (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetisch onderzoek met ADVATE is uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $\leq 2\%$). De plasmamonsters zijn geanalyseerd in een centraal laboratorium met behulp van een eenfasig stollingsonderzoek.

De farmacokinetische gegevens afkomstig van in totaal 195 patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$) zijn opgenomen in de farmacokinetische analyseset volgens protocol. Categorieën van deze analyses voor zuigelingen (1 maand tot < 2 jaar), kinderen (2 tot < 5 jaar), oudere kinderen (5 tot < 12 jaar), adolescenten (12 tot < 18 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder) zijn gebruikt voor samenvatting van de farmacokinetische parameters, waarbij leeftijd is gedefinieerd als leeftijd ten tijde van de farmacokinetische infusie.

Tabel 3 Overzicht van farmacokinetische parameters voor ADVATE per leeftijdsgroep met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$)					
Parameter (gemiddelde \pm standaarddeviatie)	Zuigelingen (n=5)	Kinderen (n=30)	Oudere kinderen (n=18)	Adolescenten (n=33)	Volwassenen (n=109)
Totaal AUC (IE*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Aangepaste incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halfwaardetijd (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale plasmaconcentratie na infusie (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gemiddelde verblijfsduur (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distributievolume bij steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Klaring (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Berekend als (C_{max} - Factor VIII bij aanvang) gedeeld door de dosis in IU/kg, waarbij C_{max} de maximale post-infusie Factor VIII-waarde is.

De veiligheid en hemostatische werkzaamheid van ADVATE bij de pediatrische populatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. De aangepaste recovery en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) lagen ongeveer 20% lager bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) dan bij volwassenen, wat deels te wijten kan zijn aan het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Momenteel zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ADVATE bij niet eerder behandelde patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxicologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale toxiciteit en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

mannitol
natriumchloride
histidine
trehalose
calciumchloride
trometamol
polysorbaat 80
glutathion (gereduceerd)

Oplosmiddel

gesteriliseerd water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Het einde van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur moet worden genoteerd op de buitenverpakking van het product. Het product mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ADVATE met BAXJECT II: de injectieflacon met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADVATE in BAXJECT III: de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn vervaardigd van type I-glas en afgesloten met een stop van chlorobutyl- of broombutylrubber. Het product wordt in een van de volgende configuraties geleverd:

- ADVATE met BAXJECT II: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met 5 ml oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklaar BAXJECT III-hulpmiddel in een verzegelde blisterverpakking (de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na reconstitutie van het gevriesdroogde product moet ADVATE intraveneus worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of verkleuring.

Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

- Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.
- Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
- Het preparaat niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie met BAXJECT II

- Voor reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie gebruiken die beide in de verpakking worden meegeleverd.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 - Een aseptische techniek moet worden toegepast.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).
 8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a

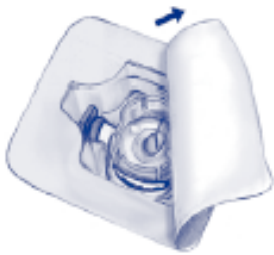


Fig. b

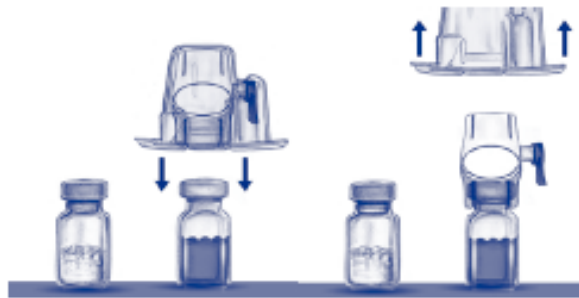


Fig. c



Reconstitutie met BAXJECT III

- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.

1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.

Fig. 1

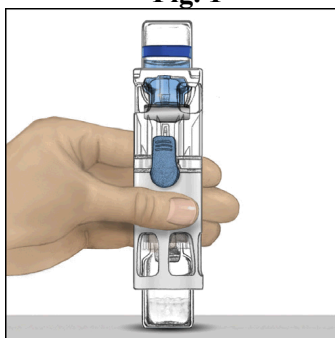


Fig. 2

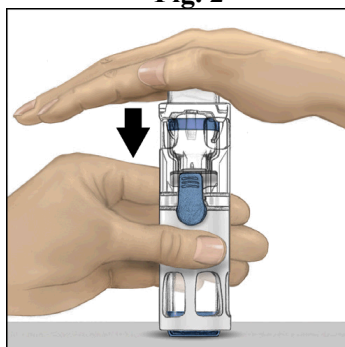
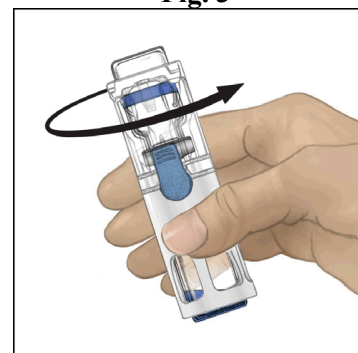


Fig. 3



Toediening

Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Vóór de toediening moeten parenterale geneesmiddelen worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes, indien de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing mag worden gebruikt.

1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II / BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II / BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer intraveneus. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart. Vóór en tijdens de toediening van ADVATE moet de polsslag worden bepaald. Indien er een significante stijging optreedt, volstaat doorgaans een verlaging van de toedieningssnelheid of een tijdelijke onderbreking van de injectie om de symptomen onmiddellijk te laten verdwijnen (zie rubrieken 4.4. en 4.8.).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/002
EU/1/03/271/012

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2004.
Datum van laatste verlenging: 20 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 1000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE bevat ongeveer 200 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA) per ml, octocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ADVATE bedraagt ongeveer 4.520-11.300 IE/mg proteïne.

Octocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd proteïne dat bestaat uit 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO). Bereid zonder de toevoeging van (exogene) proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,45 mmol natrium (10 mg) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). ADVATE is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie terwijl reanimatie-apparatuur onmiddellijk beschikbaar is in geval van anafylaxie.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de WHO-standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in IE (ten opzichte van de internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling op aanvraag

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt met de volgende formule bepaald:

$$\text{vereiste eenheden (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor VIII (\%)} \times 0,5$$

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

Tabel 1 – Leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen		
Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Gedurende het verloop van de behandeling wordt het aanbevolen de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma correct te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de injecties. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het vereist de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen aan de hand van een onderzoek naar de

factor VIII-activiteit in plasma. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij de niveaus van *in-vivorecovery* kunnen verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Preventie

Voor langetermijnpreventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A bedragen de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen.

Pediatrische patiënten

De dosis bij behandeling op aanvraag is bij pediatrie patiënten (0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassen patiënten. Voor profylactische behandeling van patiënten jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen.

Wijze van toediening

ADVATE moet intraveneus worden toegediend. Een passende training is vereist indien de toediening niet uitgevoerd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De toedieningssnelheid moet zo worden bepaald, dat de patiënt die als aangenaam ervaart, en bedraagt maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,7 tot 7,3.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor muizen- of hamsterproteïnen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Allergische overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd bij ADVATE. Het product bevat sporen van muizen- en hamsterproteïnen. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden aangeraden het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoelighedsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling van shock worden toegepast.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prothrombinactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Complicaties bij de behandeling als gevolg van de katheter

Indien een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is vereist, moet rekening worden gehouden met het risico van complicaties als gevolg van het CVAD waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterlocatie.

Overwegingen in verband met hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en de geneesmiddelbatch anderzijds.

Pediatrische patiënten:

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ADVATE.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADVATE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek met ADVATE bij 418 personen met minimaal één blootstelling aan ADVATE zijn in totaal 93 bijwerkingen (ADR's) gemeld. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren de vorming van neutraliserende antistoffen voor factor VIII (remmers), hoofdpijn en koorts.

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn,

galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) worden zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Ontwikkeling van antistoffen tegen muizen- en/of hamsterproteïne met gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan worden waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADVATE, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Overzicht bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 geeft de frequentie van bijwerkingen aan in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering. De tabel is gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	soms
	laryngitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	factor VIII-remming	soms (PTP's) ^d zeer vaak (PUP's) ^d
	lymfangitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	niet bekend
	overgevoeligheid ^e	niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	geheugenstoornis	soms
	syncope	soms
	trillen	soms
	migraine	soms
	dysgeusie	soms
Oogaandoeningen	oogontsteking	soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	soms
Bloedvataandoeningen	hematoom	soms
	opvliegingen	soms
	bleekheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	soms
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree	soms
	pijn in de bovenbuik	soms
	misselijkheid	soms
	braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	jeuk	soms
	huiduitslag	soms
	overmatig zweten	soms
	urticaria	soms

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pyrexie	vaak
	perifeer oedeem	soms
	pijn op de borst	soms
	borstongemak	soms
	koude rillingen	soms
	zich niet normaal voelen	soms
	hematoom op punctieplaats van bloedvat	soms
	vermoeidheid	niet bekend
	injectieplaatsreactie	niet bekend
	malaise	niet bekend
Onderzoeken	verhoogd aantal monocytën	soms
	verlaagd niveau van factor VIII-stollingsactiviteit ^b	soms
	verminderde hematocrietwaarde	soms
	abnormale laboratoriumtests	soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	complicatie na de verrichting	soms
	bloeding na de verrichting	soms
	reactie op de plaats van verrichting	soms

- a) Berekend op basis van het totale aantal patiënten die ADVATE toegediend kregen (418).
- b) De onverwachte daling van de niveaus van factor VIII-stollingsactiviteit is waargenomen bij één patiënt tijdens de continue infusie van ADVATE na de chirurgische ingreep (dagen 10 – 14 na de operatie). Gedurende deze periode was hemostase steeds behouden. Zowel de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma als de klaringssnelheden bereikten opnieuw de normale waarden op dag 15 na de operatie. De onderzoeken naar factor VIII-remmers uitgevoerd na beëindiging van de continue infusie en het onderzoek waren negatief.
- c) ADR uitgelegd in de rubriek hierna.
- d) De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ADR's specifiek voor residuen van het productieproces

Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen proteïnen geproduceerd in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO), lieten er 3 een statistisch significante opwaartse trend in titers zien, vertoonden er 4 aanhoudende pieken of voorbijgaande spikes, en vertoonde één patiënt allebei, maar had geen klinische symptomen. Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen muriene IgG, lieten er 10 een statistisch significante opwaartse trend zien, vertoonden er 2 een aanhoudende piek of voorbijgaande spike en vertoonde één patiënt allebei. Vier van deze patiënten meldden geïsoleerde gevallen van urticaria, jeuk, huiduitslag en licht verhoogde eosinofiele tellingen onder herhaalde blootstellingen aan het onderzoeksproduct.

Overgevoelighedsreacties

Allergische overgevoelighedsreacties omvatten anafylaxie en hebben zich gemanifesteerd als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, roodheid, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus.

Pediatrie patiënten

Naast de ontwikkeling van remmers in eerder onbehandelde pediatrie patiënten (PUP's) en complicaties als gevolg van de katheter, zijn er geen leeftijdsspecifieke verschillen in ADR's opgemerkt tijdens klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gemeld met recombinante stollingsfactor VIII.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische producten, bloedstollingsfactor VIII.
ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII-/von Willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. ADVATE bevat recombinante stollingsfactor VIII (octocog alfa), een glycoproteïne die biologisch gelijkwaardig is met de factor VIII-glycoproteïne in humaan plasma.

Octocog alfa is een glycoproteïne die bestaat uit 2332 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 280 kDa. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt octocog alfa zich aan de endogene von Willebrandfactor in de bloedcirculatie van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij de conversie van factor X naar geactiveerde factor X versneld wordt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine, waardoor er een klontje kan worden gevormd. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde niveaus van factor VIII-activiteit en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma verhoogd, waarbij de factor VIII-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd kunnen worden.

Gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met remmers zijn verzameld. In een subonderzoek van PUP-onderzoek 060103 zijn ITI-behandelingen bij 11 PUP's gedocumenteerd. Retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd onder 30 pediatrische patiënten m.b.t. ITI (in onderzoek 060703). In een niet-interventioneel prospectief registratieonderzoek (PASS-INT-004) werd ITI gedocumenteerd bij 44 pediatrische en volwassen patiënten, van wie er 36 ITI-therapie voltooiden. Uit de gegevens blijkt dat immuuntolerantie kan worden bereikt.

In onderzoek 060201 zijn twee lange-termijn profylaxeschema's van 53 eerder behandelde patiënten vergeleken: een individueel, farmacokinetisch geleid doseringsschema (binnen een bereik van 20 tot 80 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht met intervallen van 72 ± 6 uur, n=23) en een standaard profylactische dosering (20 tot 40 IE/kg om de 48 ± 6 uur, n=30). Het farmacokinetisch geleide doseringsschema was (volgens een specifieke formule) gericht op handhaving van factor VIII dalspiegels $\geq 1\%$ bij het interdoseringsinterval van 72 uur. Gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat de twee profylactische doseringsschema's vergelijkbaar zijn in termen van reductie van het bloedingspercentage.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADVATE in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) in "Immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) die factor VIII-remmers hebben gevormd" en "Behandeling en preventie van bloeden bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)" (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetisch onderzoek met ADVATE is uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $\leq 2\%$). De plasmamonsters zijn geanalyseerd in een centraal laboratorium met behulp van een eenfasig stollingsonderzoek.

De farmacokinetische gegevens afkomstig van in totaal 195 patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$) zijn opgenomen in de farmacokinetische analyseset volgens protocol. Categorieën van deze analyses voor zuigelingen (1 maand tot < 2 jaar), kinderen (2 tot < 5 jaar), oudere kinderen (5 tot < 12 jaar), adolescenten (12 tot < 18 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder) zijn gebruikt voor samenvatting van de farmacokinetische parameters, waarbij leeftijd is gedefinieerd als leeftijd ten tijde van de farmacokinetische infusie.

Tabel 3 Overzicht van farmacokinetische parameters voor ADVATE per leeftijdsgroep met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$)					
Parameter (gemiddelde \pm standaarddeviatie)	Zuigelingen (n=5)	Kinderen (n=30)	Oudere kinderen (n=18)	Adolescenten (n=33)	Volwassenen (n=109)
Totaal AUC (IE*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Aangepaste incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halfwaardetijd (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale plasmaconcentratie na infusie (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gemiddelde verblijfsduur (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distributievolume bij steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Klaring (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Berekend als (C_{max} - Factor VIII bij aanvang) gedeeld door de dosis in IU/kg, waarbij C_{max} de maximale post-infusie Factor VIII-waarde is.

De veiligheid en hemostatische werkzaamheid van ADVATE bij de pediatrie populatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. De aangepaste recovery en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) lagen ongeveer 20% lager bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) dan bij volwassenen, wat deels te wijten kan zijn aan het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Momenteel zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ADVATE bij niet eerder behandelde patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxicologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale toxiciteit en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

mannitol
natriumchloride
histidine
trehalose
calciumchloride
trometamol
polysorbaat 80
glutathion (gereduceerd)

Oplosmiddel

gesteriliseerd water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Het einde van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur moet worden genoteerd op de buitenverpakking van het product. Het product mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ADVATE met BAXJECT II: de injectieflacon met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADVATE in BAXJECT III: de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn vervaardigd van type I-glas en afgesloten met een stop van chlorobutyl- of broombutylrubber. Het product wordt in een van de volgende configuraties geleverd:

- ADVATE met BAXJECT II: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met 5 ml oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklaar BAXJECT III-hulpmiddel in een verzegelde blisterverpakking (de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na reconstitutie van het gevriesdroogde product moet ADVATE intraveneus worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of verkleuring.

Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

- Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.
- Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
- Het preparaat niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie met BAXJECT II

- Voor reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie gebruiken die beide in de verpakking worden meegeleverd.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 - Een aseptische techniek moet worden toegepast.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).
 8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a

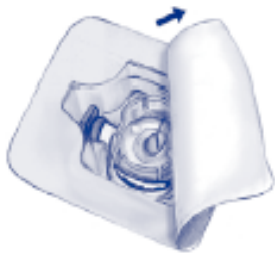


Fig. b

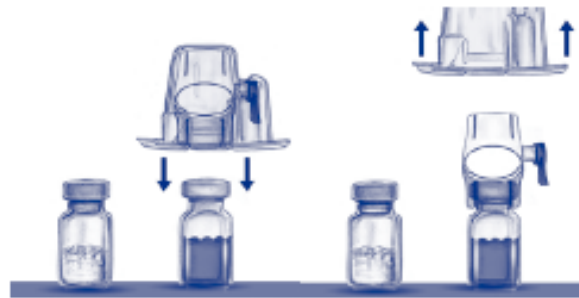


Fig. c



Reconstitutie met BAXJECT III

- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.

1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.

Fig. 1

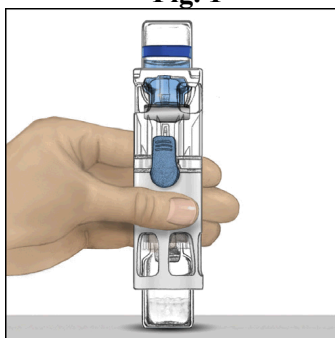


Fig. 2

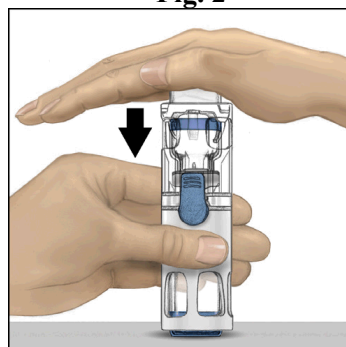
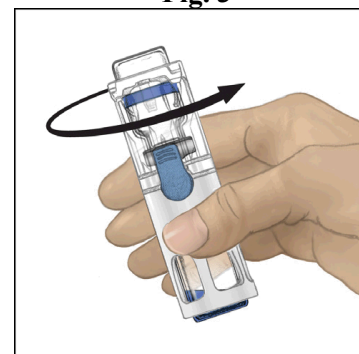


Fig. 3



Toediening

Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Vóór de toediening moeten parenterale geneesmiddelen worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes, indien de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing mag worden gebruikt.

1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II / BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II / BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer intraveneus. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart. Vóór en tijdens de toediening van ADVATE moet de polsslag worden bepaald. Indien er een significante stijging optreedt, volstaat doorgaans een verlaging van de toedieningssnelheid of een tijdelijke onderbreking van de injectie om de symptomen onmiddellijk te laten verdwijnen (zie rubrieken 4.4. en 4.8.).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/003
EU/1/03/271/013

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2004.
Datum van laatste verlenging: 20 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 1500 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE bevat ongeveer 300 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA) per ml, octocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ADVATE bedraagt ongeveer 4.520-11.300 IE/mg proteïne.

Octocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd proteïne dat bestaat uit 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO). Bereid zonder de toevoeging van (exogene) proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,45 mmol natrium (10 mg) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). ADVATE is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie terwijl reanimatie-apparatuur onmiddellijk beschikbaar is in geval van anafylaxie.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de WHO-standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in IE (ten opzichte van de internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling op aanvraag

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt met de volgende formule bepaald:

$$\text{vereiste eenheden (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor VIII (\%)} \times 0,5$$

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

Tabel 1 – Leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen		
Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Gedurende het verloop van de behandeling wordt het aanbevolen de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma correct te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de injecties. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het vereist de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen aan de hand van een onderzoek naar de

factor VIII-activiteit in plasma. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij de niveaus van *in-vivorecovery* kunnen verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Preventie

Voor langetermijnpreventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A bedragen de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen.

Pediatrische patiënten

De dosis bij behandeling op aanvraag is bij pediatrische patiënten (0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassen patiënten. Voor profylactische behandeling van patiënten jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen.

Wijze van toediening

ADVATE moet intraveneus worden toegediend. Een passende training is vereist indien de toediening niet uitgevoerd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De toedieningssnelheid moet zo worden bepaald, dat de patiënt die als aangenaam ervaart, en bedraagt maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,7 tot 7,3.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor muizen- of hamsterproteïnen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd bij ADVATE. Het product bevat sporen van muizen- en hamsterproteïnen. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden aangeraden het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling van shock worden toegepast.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prothrombinactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle

patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Complicaties bij de behandeling als gevolg van de katheter

Indien een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is vereist, moet rekening worden gehouden met het risico van complicaties als gevolg van het CVAD waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterlocatie.

Overwegingen in verband met hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en de geneesmiddelbatch anderzijds.

Pediatrische patiënten:

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ADVATE.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADVATE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek met ADVATE bij 418 personen met minimaal één blootstelling aan ADVATE zijn in totaal 93 bijwerkingen (ADR's) gemeld. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren de vorming van neutraliserende antistoffen voor factor VIII (remmers), hoofdpijn en koorts.

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) worden zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Ontwikkeling van antistoffen tegen muizen- en/of hamsterproteïne met gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan worden waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADVATE, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Overzicht bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 geeft de frequentie van bijwerkingen aan in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering. De tabel is gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	soms
	laryngitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	factor VIII-remming	soms (PTP's) ^d zeer vaak (PUP's) ^d
	lymfangitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	niet bekend
	overgevoeligheid ^c	niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	geheugenstoornis	soms
	syncope	soms
	trillen	soms
	migraine	soms
	dysgeusie	soms
Oogaandoeningen	oogontsteking	soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	soms
Bloedvataandoeningen	hematoom	soms
	opvliegingen	soms
	bleekheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	soms
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree	soms
	pijn in de bovenbuik	soms
	misselijkheid	soms
	braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	jeuk	soms
	huiduitslag	soms

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
	overmatig zweten	soms
	urticaria	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pyrexie	vaak
	perifeer oedeem	soms
	pijn op de borst	soms
	borstongemak	soms
	koude rillingen	soms
	zich niet normaal voelen	soms
	hematoom op punctieplaats van bloedvat	soms
	vermoeidheid	niet bekend
	injectieplaatsreactie	niet bekend
	malaise	niet bekend
Onderzoeken	verhoogd aantal monocytën	soms
	verlaagd niveau van factor VIII-stollingsactiviteit ^b	soms
	verminderde hematocrietwaarde	soms
	abnormale laboratoriumtests	soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	complicatie na de verrichting	soms
	bloeding na de verrichting	soms
	reactie op de plaats van verrichting	soms

- a) Berekend op basis van het totale aantal patiënten die ADVATE toegediend kregen (418).
- b) De onverwachte daling van de niveaus van factor VIII-stollingsactiviteit is waargenomen bij één patiënt tijdens de continue infusie van ADVATE na de chirurgische ingreep (dagen 10 – 14 na de operatie). Gedurende deze periode was hemostase steeds behouden. Zowel de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma als de klaringssnelheden bereikten opnieuw de normale waarden op dag 15 na de operatie. De onderzoeken naar factor VIII-remmers uitgevoerd na beëindiging van de continue infusie en het onderzoek waren negatief.
- c) ADR uitgelegd in de rubriek hierna.
- d) De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ADR's specifiek voor residuen van het productieproces

Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen proteïnen geproduceerd in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO), lieten er 3 een statistisch significante opwaartse trend in titers zien, vertoonden er 4 aanhoudende pieken of voorbijgaande spikes, en vertoonde één patiënt allebei, maar had geen klinische symptomen. Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen muriene IgG, lieten er 10 een statistisch significante opwaartse trend zien, vertoonden er 2 een aanhoudende piek of voorbijgaande spike en vertoonde één patiënt allebei. Vier van deze patiënten meldden geïsoleerde gevallen van urticaria, jeuk, huiduitslag en licht verhoogde eosinofiele tellingen onder herhaalde blootstellingen aan het onderzoeksproduct.

Overgevoelighedsreacties

Allergische overgevoelighedsreacties omvatten anafylaxie en hebben zich gemanifesteerd als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, roodheid, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus.

Pediatrische patiënten

Naast de ontwikkeling van remmers in eerder onbehandelde pediatrische patiënten (PUP's) en complicaties als gevolg van de katheter, zijn er geen leeftijdsspecifieke verschillen in ADR's opgemerkt tijdens klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gemeld met recombinante stollingsfactor VIII.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische producten, bloedstollingsfactor VIII.
ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII-/von Willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. ADVATE bevat recombinante stollingsfactor VIII (octocog alfa), een glycoproteïne die biologisch gelijkwaardig is met de factor VIII-glycoproteïne in humaan plasma.

Octocog alfa is een glycoproteïne die bestaat uit 2332 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 280 kDa. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt octocog alfa zich aan de endogene von Willebrandfactor in de bloedcirculatie van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij de conversie van factor X naar geactiveerde factor X versneld wordt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine, waardoor er een klontor kan worden gevormd. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde niveaus van factor VIII-activiteit en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma verhoogd, waarbij de factor VIII-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd kunnen worden.

Gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met remmers zijn verzameld. In een subonderzoek van PUP-onderzoek 060103 zijn ITI-behandelingen bij 11 PUP's gedocumenteerd. Retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd onder 30 pediatrische patiënten m.b.t. ITI (in onderzoek 060703). In een niet-interventioneel prospectief registratieonderzoek (PASS-INT-004) werd ITI gedocumenteerd bij 44 pediatrische en volwassen patiënten, van wie er 36 ITI-therapie voltooiden. Uit de gegevens blijkt dat immuuntolerantie kan worden bereikt.

In onderzoek 060201 zijn twee lange-termijn profylaxeschema's van 53 eerder behandelde patiënten vergeleken: een individueel, farmacokinetisch geleid doseringsschema (binnen een bereik van 20 tot 80 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht met intervallen van 72 ± 6 uur, $n=23$) en een standaard profylactische dosering (20 tot 40 IE/kg om de 48 ± 6 uur, $n=30$). Het farmacokinetisch geleide doseringsschema was (volgens een specifieke formule) gericht op handhaving van factor VIII dalspiegels $\geq 1\%$ bij het interdoseringsinterval van 72 uur. Gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat de twee profylactische doseringsschema's vergelijkbaar zijn in termen van reductie van het bloedingspercentage.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADVATE in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) in "Immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) die factor VIII-remmers hebben

gevormd" en "Behandeling en preventie van bloeden bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)" (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetisch onderzoek met ADVATE is uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $\leq 2\%$). De plasmamonsters zijn geanalyseerd in een centraal laboratorium met behulp van een eenfasig stollingsonderzoek.

De farmacokinetische gegevens afkomstig van in totaal 195 patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$) zijn opgenomen in de farmacokinetische analyseset volgens protocol. Categorieën van deze analyses voor zuigelingen (1 maand tot < 2 jaar), kinderen (2 tot < 5 jaar), oudere kinderen (5 tot < 12 jaar), adolescenten (12 tot < 18 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder) zijn gebruikt voor samenvatting van de farmacokinetische parameters, waarbij leeftijd is gedefinieerd als leeftijd ten tijde van de farmacokinetische infusie.

Tabel 3 Overzicht van farmacokinetische parameters voor ADVATE per leeftijdsgroep met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$)					
Parameter (gemiddelde \pm standaarddeviatie)	Zuigelingen (n=5)	Kinderen (n=30)	Oudere kinderen (n=18)	Adolescenten (n=33)	Volwassenen (n=109)
Totaal AUC (IE*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Aangepaste incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halfwaardetijd (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale plasmaconcentratie na infusie (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gemiddelde verblijfsduur (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distributievolume bij steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Klaring (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Berekend als (C_{max} - Factor VIII bij aanvang) gedeeld door de dosis in IU/kg, waarbij C_{max} de maximale post-infusie Factor VIII-waarde is.

De veiligheid en hemostatische werkzaamheid van ADVATE bij de pediatrische populatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. De aangepaste recovery en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) lagen ongeveer 20% lager bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) dan bij volwassenen, wat deels te wijten kan zijn aan het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Momenteel zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ADVATE bij niet eerder behandelde patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxicologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale toxiciteit en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

mannitol
natriumchloride
histidine
trehalose
calciumchloride
trometamol
polysorbaat 80
glutathion (gereduceerd)

Oplosmiddel

gesteriliseerd water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Het einde van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur moet worden genoteerd op de buitenverpakking van het product. Het product mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ADVATE met BAXJECT II: de injectieflacon met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADVATE in BAXJECT III: de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn vervaardigd van type I-glas en afgesloten met een stop van chlorobutyl- of broombutylrubber. Het product wordt in een van de volgende configuraties geleverd:

- ADVATE met BAXJECT II: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met 5 ml oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklaar BAXJECT III-hulpmiddel in een verzegelde blisterverpakking (de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na reconstitutie van het gevriesdroogde product moet ADVATE intraveneus worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of verkleuring.

Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

- Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.
- Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
- Het preparaat niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie met BAXJECT II

- Voor reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie gebruiken die beide in de verpakking worden meegeleverd.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 - Een aseptische techniek moet worden toegepast.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).
 8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a

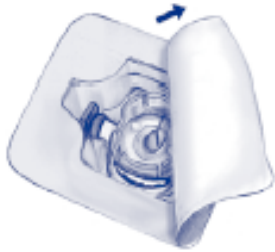


Fig. b

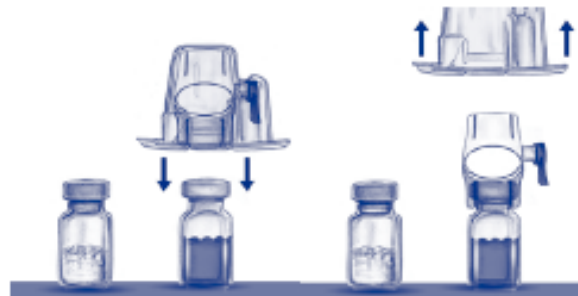


Fig. c



Reconstitutie met BAXJECT III

- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.

1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.

Fig. 1

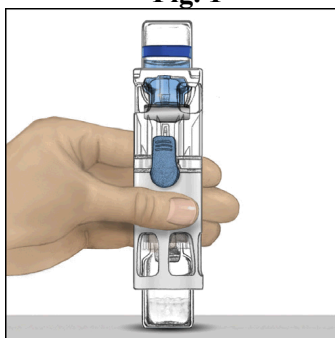


Fig. 2

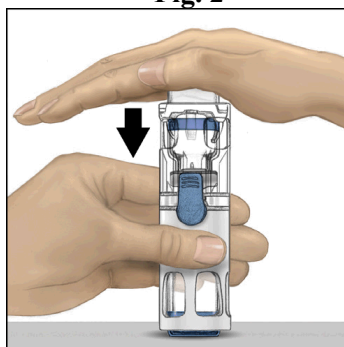
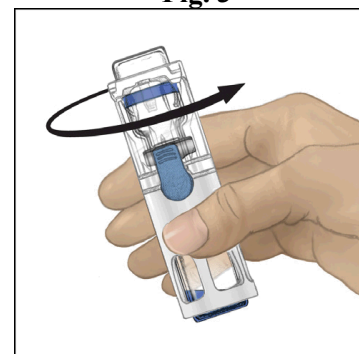


Fig. 3



Toediening

Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Vóór de toediening moeten parenterale geneesmiddelen worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes, indien de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing mag worden gebruikt.

1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II / BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II / BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer intraveneus. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart. Vóór en tijdens de toediening van ADVATE moet de polsslag worden bepaald. Indien er een significante stijging optreedt, volstaat doorgaans een verlaging van de toedieningssnelheid of een tijdelijke onderbreking van de injectie om de symptomen onmiddellijk te laten verdwijnen (zie rubrieken 4.4. en 4.8.).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/004
EU/1/03/271/014

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2004.
Datum van laatste verlenging: 20 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 2000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 2000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE bevat ongeveer 400 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA) per ml, octocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ADVATE bedraagt ongeveer 4.520-11.300 IE/mg proteïne.

Octocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd proteïne dat bestaat uit 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO). Bereid zonder de toevoeging van (exogene) proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,45 mmol natrium (10 mg) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). ADVATE is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie terwijl reanimatie-apparatuur onmiddellijk beschikbaar is in geval van anafylaxie.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de WHO-standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in IE (ten opzichte van de internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling op aanvraag

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt met de volgende formule bepaald:

$$\text{vereiste eenheden (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor VIII (\%)} \times 0,5$$

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

Tabel 1 – Leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen		
Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Gedurende het verloop van de behandeling wordt het aanbevolen de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma correct te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de injecties. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het vereist de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen aan de hand van een onderzoek naar de

factor VIII-activiteit in plasma. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij de niveaus van *in-vivorecovery* kunnen verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Preventie

Voor langetermijnpreventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A bedragen de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen.

Pediatrische patiënten

De dosis bij behandeling op aanvraag is bij pediatrie patiënten (0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassen patiënten. Voor profylactische behandeling van patiënten jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen.

Wijze van toediening

ADVATE moet intraveneus worden toegediend. Een passende training is vereist indien de toediening niet uitgevoerd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De toedieningssnelheid moet zo worden bepaald, dat de patiënt die als aangenaam ervaart, en bedraagt maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,7 tot 7,3.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor muizen- of hamsterproteïnen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd bij ADVATE. Het product bevat sporen van muizen- en hamsterproteïnen. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden aangeraden het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling van shock worden toegepast.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prothrombinactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle

patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Complicaties bij de behandeling als gevolg van de katheter

Indien een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is vereist, moet rekening worden gehouden met het risico van complicaties als gevolg van het CVAD waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterlocatie.

Overwegingen in verband met hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en de geneesmiddelbatch anderzijds.

Pediatrische patiënten:

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ADVATE.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADVATE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek met ADVATE bij 418 personen met minimaal één blootstelling aan ADVATE zijn in totaal 93 bijwerkingen (ADR's) gemeld. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren de vorming van neutraliserende antistoffen voor factor VIII (remmers), hoofdpijn en koorts.

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) worden zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Ontwikkeling van antistoffen tegen muizen- en/of hamsterproteïne met gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan worden waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADVATE, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Overzicht bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 geeft de frequentie van bijwerkingen aan in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering. De tabel is gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	soms
	laryngitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	factor VIII-remming	soms (PTP's) ^d zeer vaak (PUP's) ^d
	lymfangitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	niet bekend
	overgevoeligheid ^c	niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	geheugenstoornis	soms
	syncope	soms
	trillen	soms
	migraine	soms
	dysgeusie	soms
Oogaandoeningen	oogontsteking	soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	soms
Bloedvataandoeningen	hematoom	soms
	opvliegingen	soms
	bleekheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	soms
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree	soms
	pijn in de bovenbuik	soms
	misselijkheid	soms
	braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	jeuk	soms
	huiduitslag	soms

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
	overmatig zweten	soms
	urticaria	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pyrexie	vaak
	perifeer oedeem	soms
	pijn op de borst	soms
	borstongemak	soms
	koude rillingen	soms
	zich niet normaal voelen	soms
	hematoom op punctieplaats van bloedvat	soms
	vermoeidheid	niet bekend
	injectieplaatsreactie	niet bekend
	malaise	niet bekend
Onderzoeken	verhoogd aantal monocytën	soms
	verlaagd niveau van factor VIII-stollingsactiviteit ^b	soms
	verminderde hematocrietwaarde	soms
	abnormale laboratoriumtests	soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	complicatie na de verrichting	soms
	bloeding na de verrichting	soms
	reactie op de plaats van verrichting	soms

- a) Berekend op basis van het totale aantal patiënten die ADVATE toegediend kregen (418).
- b) De onverwachte daling van de niveaus van factor VIII-stollingsactiviteit is waargenomen bij één patiënt tijdens de continue infusie van ADVATE na de chirurgische ingreep (dagen 10 – 14 na de operatie). Gedurende deze periode was hemostase steeds behouden. Zowel de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma als de klaringssnelheden bereikten opnieuw de normale waarden op dag 15 na de operatie. De onderzoeken naar factor VIII-remmers uitgevoerd na beëindiging van de continue infusie en het onderzoek waren negatief.
- c) ADR uitgelegd in de rubriek hierna.
- d) De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ADR's specifiek voor residuen van het productieproces

Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen proteïnen geproduceerd in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO), lieten er 3 een statistisch significante opwaartse trend in titers zien, vertoonden er 4 aanhoudende pieken of voorbijgaande spikes, en vertoonde één patiënt allebei, maar had geen klinische symptomen. Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen muriene IgG, lieten er 10 een statistisch significante opwaartse trend zien, vertoonden er 2 een aanhoudende piek of voorbijgaande spike en vertoonde één patiënt allebei. Vier van deze patiënten meldden geïsoleerde gevallen van urticaria, jeuk, huiduitslag en licht verhoogde eosinofiele tellingen onder herhaalde blootstellingen aan het onderzoeksproduct.

Overgevoelighedsreacties

Allergische overgevoelighedsreacties omvatten anafylaxie en hebben zich gemanifesteerd als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, roodheid, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus.

Pediatrische patiënten

Naast de ontwikkeling van remmers in eerder onbehandelde pediatrie patiënten (PUP's) en complicaties als gevolg van de katheter, zijn er geen leeftijdsspecifieke verschillen in ADR's opgemerkt tijdens klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gemeld met recombinante stollingsfactor VIII.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische producten, bloedstollingsfactor VIII.
ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII-/von Willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. ADVATE bevat recombinante stollingsfactor VIII (octocog alfa), een glycoproteïne die biologisch gelijkwaardig is met de factor VIII-glycoproteïne in humaan plasma.

Octocog alfa is een glycoproteïne die bestaat uit 2332 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 280 kDa. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt octocog alfa zich aan de endogene von Willebrandfactor in de bloedcirculatie van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij de conversie van factor X naar geactiveerde factor X versneld wordt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine, waardoor er een klontor kan worden gevormd. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde niveaus van factor VIII-activiteit en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma verhoogd, waarbij de factor VIII-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd kunnen worden.

Gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met remmers zijn verzameld. In een subonderzoek van PUP-onderzoek 060103 zijn ITI-behandelingen bij 11 PUP's gedocumenteerd. Retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd onder 30 pediatrische patiënten m.b.t. ITI (in onderzoek 060703). In een niet-interventioneel prospectief registratieonderzoek (PASS-INT-004) werd ITI gedocumenteerd bij 44 pediatrische en volwassen patiënten, van wie er 36 ITI-therapie voltooiden. Uit de gegevens blijkt dat immuuntolerantie kan worden bereikt.

In onderzoek 060201 zijn twee lange-termijn profylaxeschema's van 53 eerder behandelde patiënten vergeleken: een individueel, farmacokinetisch geleid doseringsschema (binnen een bereik van 20 tot 80 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht met intervallen van 72 ± 6 uur, n=23) en een standaard profylactische dosering (20 tot 40 IE/kg om de 48 ± 6 uur, n=30). Het farmacokinetisch geleide doseringsschema was (volgens een specifieke formule) gericht op handhaving van factor VIII dalspiegels $\geq 1\%$ bij het interdoseringsinterval van 72 uur. Gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat de twee profylactische doseringsschema's vergelijkbaar zijn in termen van reductie van het bloedingspercentage.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADVATE in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) in "Immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) die factor VIII-remmers hebben

gevormd" en "Behandeling en preventie van bloeden bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)" (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetisch onderzoek met ADVATE is uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $\leq 2\%$). De plasmamonsters zijn geanalyseerd in een centraal laboratorium met behulp van een eenfasig stollingsonderzoek.

De farmacokinetische gegevens afkomstig van in totaal 195 patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$) zijn opgenomen in de farmacokinetische analyseset volgens protocol. Categorieën van deze analyses voor zuigelingen (1 maand tot < 2 jaar), kinderen (2 tot < 5 jaar), oudere kinderen (5 tot < 12 jaar), adolescenten (12 tot < 18 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder) zijn gebruikt voor samenvatting van de farmacokinetische parameters, waarbij leeftijd is gedefinieerd als leeftijd ten tijde van de farmacokinetische infusie.

Tabel 3 Overzicht van farmacokinetische parameters voor ADVATE per leeftijdsgroep met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$)					
Parameter (gemiddelde \pm standaarddeviatie)	Zuigelingen (n=5)	Kinderen (n=30)	Oudere kinderen (n=18)	Adolescenten (n=33)	Volwassenen (n=109)
Totaal AUC (IE*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Aangepaste incrementele recovery bij Cmax (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halfwaardetijd (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale plasmaconcentratie na infusie (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gemiddelde verblijfsduur (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distributievolume bij steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Klaring (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Berekend als (Cmax - Factor VIII bij aanvang) gedeeld door de dosis in IU/kg, waarbij Cmax de maximale post-infusie Factor VIII-waarde is.

De veiligheid en hemostatische werkzaamheid van ADVATE bij de pediatrische populatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. De aangepaste recovery en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) lagen ongeveer 20% lager bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) dan bij volwassenen, wat deels te wijten kan zijn aan het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Momenteel zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ADVATE bij niet eerder behandelde patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxicologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale toxiciteit en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

mannitol
natriumchloride
histidine
trehalose
calciumchloride
trometamol
polysorbaat 80
glutathion (gereduceerd)

Oplosmiddel

gesteriliseerd water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Het einde van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur moet worden genoteerd op de buitenverpakking van het product. Het product mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ADVATE met BAXJECT II: de injectieflacon met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADVATE in BAXJECT III: de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn vervaardigd van type I-glas en afgesloten met een stop van chlorobutyl- of broombutylrubber. Het product wordt in een van de volgende configuraties geleverd:

- ADVATE met BAXJECT II: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met 5 ml oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklaar BAXJECT III-hulpmiddel in een verzegelde blisterverpakking (de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

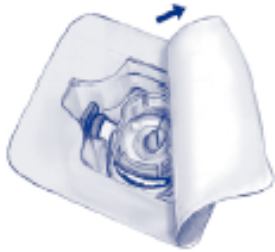
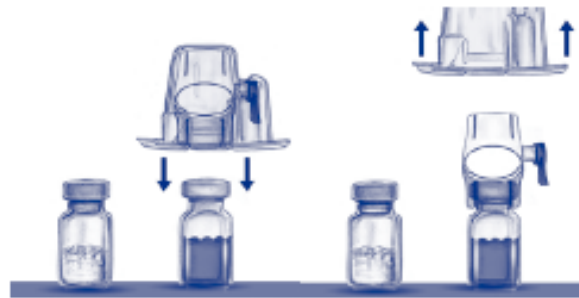
Na reconstitutie van het gevriesdroogde product moet ADVATE intraveneus worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of verkleuring.

Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

- Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.
- Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
- Het preparaat niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie met BAXJECT II

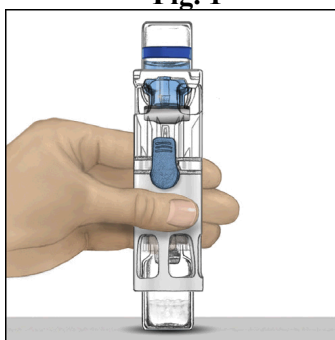
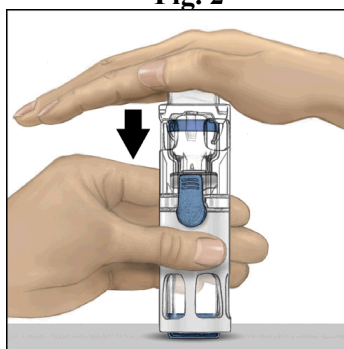
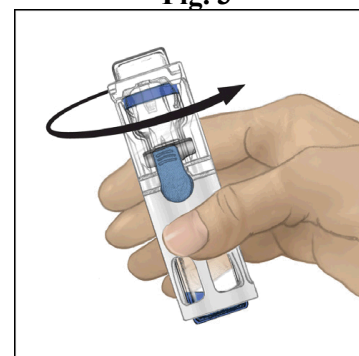
- Voor reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie gebruiken die beide in de verpakking worden meegeleverd.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 - Een aseptische techniek moet worden toegepast.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).
 8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a**Fig. b****Fig. c**

Reconstitutie met BAXJECT III

- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.

1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.

Fig. 1**Fig. 2****Fig. 3**

Toediening

Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Vóór de toediening moeten parenterale geneesmiddelen worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes, indien de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing mag worden gebruikt.

1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II / BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II / BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer intraveneus. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart. Vóór en tijdens de toediening van ADVATE moet de polsslag worden bepaald. Indien er een significante stijging optreedt, volstaat doorgaans een verlaging van de toedieningssnelheid of een tijdelijke onderbreking van de injectie om de symptomen onmiddellijk te laten verdwijnen (zie rubrieken 4.4. en 4.8.).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/005
EU/1/03/271/015

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2004.
Datum van laatste verlenging: 20 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 3000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 3000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE bevat ongeveer 600 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA) per ml, octocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ADVATE bedraagt ongeveer 4.520-11.300 IE/mg proteïne.

Octocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd proteïne dat bestaat uit 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO). Bereid zonder de toevoeging van (exogene) proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,45 mmol natrium (10 mg) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). ADVATE is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie terwijl reanimatie-apparatuur onmiddellijk beschikbaar is in geval van anafylaxie.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de WHO-standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in IE (ten opzichte van de internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling op aanvraag

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt met de volgende formule bepaald:

$$\text{vereiste eenheden (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor VIII (\%)} \times 0,5$$

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

Tabel 1 – Leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen		
Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Gedurende het verloop van de behandeling wordt het aanbevolen de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma correct te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de injecties. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het vereist de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen aan de hand van een onderzoek naar de

factor VIII-activiteit in plasma. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij de niveaus van *in-vivorecovery* kunnen verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Preventie

Voor langetermijnpreventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A bedragen de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen.

Pediatrische patiënten

De dosis bij behandeling op aanvraag is bij pediatrische patiënten (0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassen patiënten. Voor profylactische behandeling van patiënten jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen.

Wijze van toediening

ADVATE moet intraveneus worden toegediend. Een passende training is vereist indien de toediening niet uitgevoerd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De toedieningssnelheid moet zo worden bepaald, dat de patiënt die als aangenaam ervaart, en bedraagt maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,7 tot 7,3.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor muizen- of hamsterproteïnen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd bij ADVATE. Het product bevat sporen van muizen- en hamsterproteïnen. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden aangeraden het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling van shock worden toegepast.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prostollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle

patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Complicaties bij de behandeling als gevolg van de katheter

Indien een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is vereist, moet rekening worden gehouden met het risico van complicaties als gevolg van het CVAD waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterlocatie.

Overwegingen in verband met hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en de geneesmiddelbatch anderzijds.

Pediatrische patiënten:

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ADVATE.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADVATE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek met ADVATE bij 418 personen met minimaal één blootstelling aan ADVATE zijn in totaal 93 bijwerkingen (ADR's) gemeld. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren de vorming van neutraliserende antistoffen voor factor VIII (remmers), hoofdpijn en koorts.

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) worden zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Ontwikkeling van antistoffen tegen muizen- en/of hamsterproteïne met gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan worden waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADVATE, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Overzicht bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 geeft de frequentie van bijwerkingen aan in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering. De tabel is gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	soms
	laryngitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	factor VIII-remming	soms (PTP's) ^d zeer vaak (PUP's) ^d
	lymfangitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	niet bekend
	overgevoeligheid ^c	niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	geheugenstoornis	soms
	syncope	soms
	trillen	soms
	migraine	soms
	dysgeusie	soms
Oogaandoeningen	oogontsteking	soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	soms
Bloedvataandoeningen	hematoom	soms
	opvliegingen	soms
	bleekheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	soms
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree	soms
	pijn in de bovenbuik	soms
	misselijkheid	soms
	braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	jeuk	soms
	huiduitslag	soms

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
	overmatig zweten	soms
	urticaria	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pyrexie	vaak
	perifeer oedeem	soms
	pijn op de borst	soms
	borstongemak	soms
	koude rillingen	soms
	zich niet normaal voelen	soms
	hematoom op punctieplaats van bloedvat	soms
	vermoeidheid	niet bekend
	injectieplaatsreactie	niet bekend
	malaise	niet bekend
Onderzoeken	verhoogd aantal monocytën	soms
	verlaagd niveau van factor VIII-stollingsactiviteit ^b	soms
	verminderde hematocrietwaarde	soms
	abnormale laboratoriumtests	soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	complicatie na de verrichting	soms
	bloeding na de verrichting	soms
	reactie op de plaats van verrichting	soms

- a) Berekend op basis van het totale aantal patiënten die ADVATE toegediend kregen (418).
- b) De onverwachte daling van de niveaus van factor VIII-stollingsactiviteit is waargenomen bij één patiënt tijdens de continue infusie van ADVATE na de chirurgische ingreep (dagen 10 – 14 na de operatie). Gedurende deze periode was hemostase steeds behouden. Zowel de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma als de klaringssnelheden bereikten opnieuw de normale waarden op dag 15 na de operatie. De onderzoeken naar factor VIII-remmers uitgevoerd na beëindiging van de continue infusie en het onderzoek waren negatief.
- c) ADR uitgelegd in de rubriek hierna.
- d) De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ADR's specifiek voor residuen van het productieproces

Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen proteïnen geproduceerd in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO), lieten er 3 een statistisch significante opwaartse trend in titers zien, vertoonden er 4 aanhoudende pieken of voorbijgaande spikes, en vertoonde één patiënt allebei, maar had geen klinische symptomen. Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen muriene IgG, lieten er 10 een statistisch significante opwaartse trend zien, vertoonden er 2 een aanhoudende piek of voorbijgaande spike en vertoonde één patiënt allebei. Vier van deze patiënten meldden geïsoleerde gevallen van urticaria, jeuk, huiduitslag en licht verhoogde eosinofiele tellingen onder herhaalde blootstellingen aan het onderzoeksproduct.

Overgevoelighedsreacties

Allergische overgevoelighedsreacties omvatten anafylaxie en hebben zich gemanifesteerd als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, roodheid, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus.

Pediatrische patiënten

Naast de ontwikkeling van remmers in eerder onbehandelde pediatrische patiënten (PUP's) en complicaties als gevolg van de katheter, zijn er geen leeftijdsspecifieke verschillen in ADR's opgemerkt tijdens klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gemeld met recombinante stollingsfactor VIII.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische producten, bloedstollingsfactor VIII.
ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII-/von Willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. ADVATE bevat recombinante stollingsfactor VIII (octocog alfa), een glycoproteïne die biologisch gelijkwaardig is met de factor VIII-glycoproteïne in humaan plasma.

Octocog alfa is een glycoproteïne die bestaat uit 2332 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 280 kDa. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt octocog alfa zich aan de endogene von Willebrandfactor in de bloedcirculatie van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij de conversie van factor X naar geactiveerde factor X versneld wordt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine, waardoor er een klontor kan worden gevormd. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde niveaus van factor VIII-activiteit en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma verhoogd, waarbij de factor VIII-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd kunnen worden.

Gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met remmers zijn verzameld. In een subonderzoek van PUP-onderzoek 060103 zijn ITI-behandelingen bij 11 PUP's gedocumenteerd. Retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd onder 30 pediatrische patiënten m.b.t. ITI (in onderzoek 060703). In een niet-interventioneel prospectief registratieonderzoek (PASS-INT-004) werd ITI gedocumenteerd bij 44 pediatrische en volwassen patiënten, van wie er 36 ITI-therapie voltooiden. Uit de gegevens blijkt dat immuuntolerantie kan worden bereikt.

In onderzoek 060201 zijn twee lange-termijn profylaxeschema's van 53 eerder behandelde patiënten vergeleken: een individueel, farmacokinetisch geleid doseringsschema (binnen een bereik van 20 tot 80 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht met intervallen van 72 ± 6 uur, n=23) en een standaard profylactische dosering (20 tot 40 IE/kg om de 48 ± 6 uur, n=30). Het farmacokinetisch geleide doseringsschema was (volgens een specifieke formule) gericht op handhaving van factor VIII dalspiegels $\geq 1\%$ bij het interdoseringsinterval van 72 uur. Gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat de twee profylactische doseringsschema's vergelijkbaar zijn in termen van reductie van het bloedingspercentage.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADVATE in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) in "Immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) die factor VIII-remmers hebben

gevormd" en "Behandeling en preventie van bloeden bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)" (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetisch onderzoek met ADVATE is uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $\leq 2\%$). De plasmamonsters zijn geanalyseerd in een centraal laboratorium met behulp van een eenfasig stollingsonderzoek.

De farmacokinetische gegevens afkomstig van in totaal 195 patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$) zijn opgenomen in de farmacokinetische analyseset volgens protocol. Categorieën van deze analyses voor zuigelingen (1 maand tot < 2 jaar), kinderen (2 tot < 5 jaar), oudere kinderen (5 tot < 12 jaar), adolescenten (12 tot < 18 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder) zijn gebruikt voor samenvatting van de farmacokinetische parameters, waarbij leeftijd is gedefinieerd als leeftijd ten tijde van de farmacokinetische infusie.

Tabel 3 Overzicht van farmacokinetische parameters voor ADVATE per leeftijdsgroep met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$)					
Parameter (gemiddelde \pm standaarddeviatie)	Zuigelingen (n=5)	Kinderen (n=30)	Oudere kinderen (n=18)	Adolescenten (n=33)	Volwassenen (n=109)
Totaal AUC (IE*·h/dl)	1362,1 \pm 311,8	1180,0 \pm 432,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 438,6	1538,5 \pm 519,1
Aangepaste incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halfwaardetijd (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale plasmaconcentratie na infusie (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gemiddelde verblijfsduur (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distributievolume bij steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Klaring (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Berekend als (C_{max} - Factor VIII bij aanvang) gedeeld door de dosis in IU/kg, waarbij C_{max} de maximale post-infusie Factor VIII-waarde is.

De veiligheid en hemostatische werkzaamheid van ADVATE bij de pediatrische populatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. De aangepaste recovery en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) lagen ongeveer 20% lager bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) dan bij volwassenen, wat deels te wijten kan zijn aan het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Momenteel zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ADVATE bij niet eerder behandelde patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxicologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale toxiciteit en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

mannitol
natriumchloride
histidine
trehalose
calciumchloride
trometamol
polysorbaat 80
glutathion (gereduceerd)

Oplosmiddel

gesteriliseerd water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Het einde van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur moet worden genoteerd op de buitenverpakking van het product. Het product mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ADVATE met BAXJECT II: de injectieflacon met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADVATE in BAXJECT III: de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn vervaardigd van type I-glas en afgesloten met een stop van chlorobutyl- of broombutylrubber. Het product wordt in een van de volgende configuraties geleverd:

- ADVATE met BAXJECT II: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met 5 ml oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklaar BAXJECT III-hulpmiddel in een verzegelde blisterverpakking (de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met 5 ml oplosmiddel zijn bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

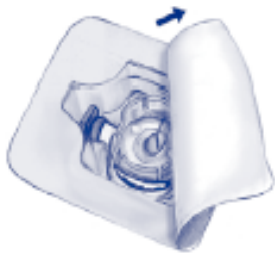
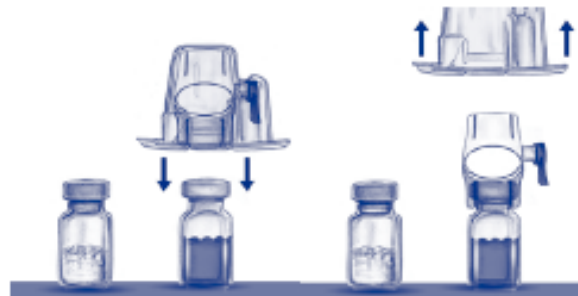
Na reconstitutie van het gevriesdroogde product moet ADVATE intraveneus worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of verkleuring.

Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

- Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.
- Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
- Het preparaat niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie met BAXJECT II

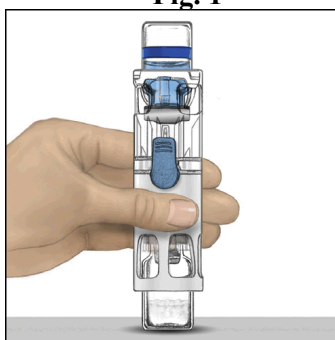
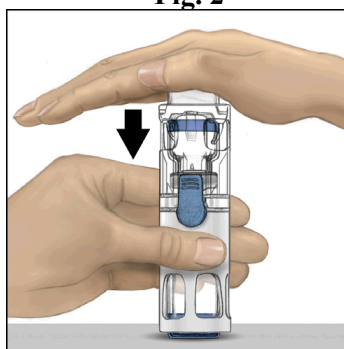
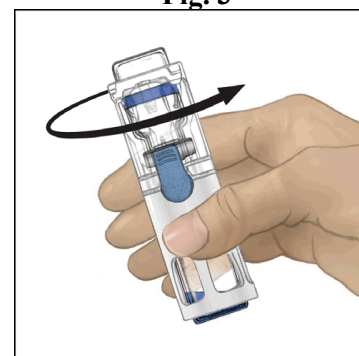
- Voor reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie gebruiken die beide in de verpakking worden meegeleverd.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 - Een aseptische techniek moet worden toegepast.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).
 8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a**Fig. b****Fig. c**

Reconstitutie met BAXJECT III

- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.

1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.

Fig. 1**Fig. 2****Fig. 3**

Toediening

Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Vóór de toediening moeten parenterale geneesmiddelen worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes, indien de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing mag worden gebruikt.

1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II / BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II / BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer intraveneus. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart. Vóór en tijdens de toediening van ADVATE moet de polsslag worden bepaald. Indien er een significante stijging optreedt, volstaat doorgaans een verlaging van de toedieningssnelheid of een tijdelijke onderbreking van de injectie om de symptomen onmiddellijk te laten verdwijnen (zie rubrieken 4.4. en 4.8.).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/006
EU/1/03/271/016

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2004.
Datum van laatste verlenging: 20 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 250 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE bevat ongeveer 125 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA) per ml, octocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ADVATE bedraagt ongeveer 4.520-11.300 IE/mg proteïne.

Octocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd proteïne dat bestaat uit 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO). Bereid zonder de toevoeging van (exogene) proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,45 mmol natrium (10 mg) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). ADVATE is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie terwijl reanimatie-apparatuur onmiddellijk beschikbaar is in geval van anafylaxie.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de WHO-standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in IE (ten opzichte van de internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling op aanvraag

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt met de volgende formule bepaald:

$$\text{vereiste eenheden (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor VIII (\%)} \times 0,5$$

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

Tabel 1 – Leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen		
Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Gedurende het verloop van de behandeling wordt het aanbevolen de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma correct te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de injecties. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het vereist de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen aan de hand van een onderzoek naar de

factor VIII-activiteit in plasma. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij de niveaus van *in-vivorecovery* kunnen verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Preventie

Voor langetermijnpreventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A bedragen de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen.

Pediatrische patiënten

De dosis bij behandeling op aanvraag is bij pediatrie patiënten (0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassen patiënten. Voor profylactische behandeling van patiënten jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen.

Wijze van toediening

ADVATE moet intraveneus worden toegediend. Een passende training is vereist indien de toediening niet uitgevoerd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De toedieningssnelheid moet zo worden bepaald, dat de patiënt die als aangenaam ervaart, en bedraagt maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,7 tot 7,3.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor muizen- of hamsterproteïnen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd bij ADVATE. Het product bevat sporen van muizen- en hamsterproteïnen. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden aangeraden het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling van shock worden toegepast.

Vanwege de daling van het injectievolume van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, is er in geval van overgevoeligheidsreacties minder tijd om te reageren door de injectie te stoppen. Om deze reden is voorzichtigheid geboden bij de injectie van ADVATE gereconstitueerd in 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, vooral bij kinderen.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prostollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit

risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Verkeerde toediening van ADVATE

Bij toediening van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, kan verkeerde toediening (intra-arterieel of paraveneus) leiden tot milde, kortdurende reacties op de injectieplaats, zoals blauwe plekken en erytheem.

Complicaties bij de behandeling als gevolg van de katheter

Indien een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is vereist, moet rekening worden gehouden met het risico van complicaties als gevolg van het CVAD waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterlocatie.

Overwegingen in verband met hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en de geneesmiddelbatch anderzijds.

Pediatrische patiënten:

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ADVATE.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADVATE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek met ADVATE bij 418 personen met minimaal één blootstelling aan ADVATE zijn in totaal 93 bijwerkingen (ADR's) gemeld. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren de vorming van neutraliserende antistoffen voor factor VIII (remmers), hoofdpijn en koorts.

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) worden zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Ontwikkeling van antistoffen tegen muizen- en/of hamsterproteïne met gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan worden waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADVATE, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.

Overzicht bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 geeft de frequentie van bijwerkingen aan in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering. De tabel is gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	soms
	laryngitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	factor VIII-remming	soms (PTP's) ^d zeer vaak (PUP's) ^d
	lymfangitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	niet bekend
	overgevoeligheid ^c	niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	geheugenstoornis	soms
	syncope	soms
	trillen	soms
	migraine	soms
	dysgeusie	soms
Oogaandoeningen	oogontsteking	soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	soms

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Bloedvataandoeningen	hematoom	soms
	opvliegingen	soms
	bleekheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	soms
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree	soms
	pijn in de bovenbuik	soms
	misselijkheid	soms
	braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	jeuk	soms
	huiduitslag	soms
	overmatig zweten	soms
	urticaria	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pyrexie	vaak
	perifeer oedeem	soms
	pijn op de borst	soms
	borstongemak	soms
	koude rillingen	soms
	zich niet normaal voelen	soms
	hematoom op punctieplaats van bloedvat	soms
	vermoeidheid	niet bekend
	injectieplaatsreactie	niet bekend
malaise	niet bekend	
Onderzoeken	verhoogd aantal monocytën	soms
	verlaagd niveau van factor VIII-stollingsactiviteit ^b	soms
	verminderde hematocrietwaarde	soms
	abnormale laboratoriumtests	soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	complicatie na de verrichting	soms
	bloeding na de verrichting	soms
	reactie op de plaats van verrichting	soms

- a) Berekend op basis van het totale aantal patiënten die ADVATE toegediend kregen (418).
- b) De onverwachte daling van de niveaus van factor VIII-stollingsactiviteit is waargenomen bij één patiënt tijdens de continue infusie van ADVATE na de chirurgische ingreep (dagen 10 – 14 na de operatie). Gedurende deze periode was hemostase steeds behouden. Zowel de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma als de klaringssnelheden bereikten opnieuw de normale waarden op dag 15 na de operatie. De onderzoeken naar factor VIII-remmers uitgevoerd na beëindiging van de continue infusie en het onderzoek waren negatief.
- c) ADR uitgelegd in de rubriek hierna.
- d) De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ADR's specifiek voor residuen van het productieproces

Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen proteïnen geproduceerd in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO), lieten er 3 een statistisch significante opwaartse trend in titers zien, vertoonden er 4 aanhoudende pieken of voorbijgaande spikes, en vertoonde één patiënt allebei, maar had geen klinische symptomen. Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen muriene IgG, lieten er 10 een statistisch significante opwaartse trend zien, vertoonden er 2 een aanhoudende piek of voorbijgaande spike en vertoonde één patiënt allebei. Vier

van deze patiënten meldden geïsoleerde gevallen van urticaria, jeuk, huiduitslag en licht verhoogde eosinofiele tellingen onder herhaalde blootstellingen aan het onderzoeksproduct.

Overgevoeligheidsreacties

Allergische overgevoeligheidsreacties omvatten anafylaxie en hebben zich gemanifesteerd als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, roodheid, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus.

Pediatische patiënten

Naast de ontwikkeling van remmers in eerder onbehandelde pediatische patiënten (PUP's) en complicaties als gevolg van de katheter, zijn er geen leeftijdsspecifieke verschillen in ADR's opgemerkt tijdens klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#)

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gemeld met recombinante stollingsfactor VIII.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische producten, bloedstollingsfactor VIII.
ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII-/von Willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. ADVATE bevat recombinante stollingsfactor VIII (octocog alfa), een glycoproteïne die biologisch gelijkwaardig is met de factor VIII-glycoproteïne in humaan plasma.

Octocog alfa is een glycoproteïne die bestaat uit 2332 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 280 kDa. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt octocog alfa zich aan de endogene von Willebrandfactor in de bloedcirculatie van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij de conversie van factor X naar geactiveerde factor X versneld wordt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine, waardoor er een klontje kan worden gevormd. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde niveaus van factor VIII-activiteit en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma verhoogd, waarbij de factor VIII-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd kunnen worden.

Gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met remmers zijn verzameld. In een subonderzoek van PUP-onderzoek 060103 zijn ITI-behandelingen bij 11 PUP's gedocumenteerd. Retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd onder 30 pediatische patiënten m.b.t. ITI (in onderzoek 060703). In een niet-interventioneel prospectief registratieonderzoek (PASS-INT-004) werd ITI gedocumenteerd bij 44 pediatische en volwassen patiënten, van wie er 36 ITI-therapie voltooiden. Uit de gegevens blijkt dat immuuntolerantie kan worden bereikt.

In onderzoek 060201 zijn twee lange-termijn profylaxeschema's van 53 eerder behandelde patiënten vergeleken: een individueel, farmacokinetisch geleid doseringsschema (binnen een bereik van 20 tot 80 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht met intervallen van 72 ± 6 uur, n=23) en een

standaard profylactische dosering (20 tot 40 IE/kg om de 48 ± 6 uur, $n=30$). Het farmacokinetisch geleide doseringsschema was (volgens een specifieke formule) gericht op handhaving van factor VIII dalspiegels $\geq 1\%$ bij het interdoseringsinterval van 72 uur. Gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat de twee profylactische doseringsschema's vergelijkbaar zijn in termen van reductie van het bloedingspercentage.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADVATE in alle subgroepen van pediatrie patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) in "Immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) die factor VIII-remmers hebben gevormd" en "Behandeling en preventie van bloeden bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)" (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetisch onderzoek met ADVATE is uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $\leq 2\%$). De plasmamonsters zijn geanalyseerd in een centraal laboratorium met behulp van een eenfasig stollingsonderzoek.

De farmacokinetische gegevens afkomstig van in totaal 195 patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$) zijn opgenomen in de farmacokinetische analyseset volgens protocol. Categorieën van deze analyses voor zuigelingen (1 maand tot < 2 jaar), kinderen (2 tot < 5 jaar), oudere kinderen (5 tot < 12 jaar), adolescenten (12 tot < 18 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder) zijn gebruikt voor samenvatting van de farmacokinetische parameters, waarbij leeftijd is gedefinieerd als leeftijd ten tijde van de farmacokinetische infusie.

Tabel 3 Overzicht van farmacokinetische parameters voor ADVATE per leeftijdsgroep met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$)					
Parameter (gemiddelde \pm standaarddeviatie)	Zuigelingen (n=5)	Kinderen (n=30)	Oudere kinderen (n=18)	Adolescenten (n=33)	Volwassenen (n=109)
Totaal AUC (IE*·h/dl)	1362,1 \pm 31,8	1180,0 \pm 43,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 43,8	1538,5 \pm 51,9
Aangepaste incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halfwaardetijd (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale plasmaconcentratie na infusie (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gemiddelde verblijfsduur (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distributievolumen bij steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Klaring (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Berekend als (C_{max} - Factor VIII bij aanvang) gedeeld door de dosis in IU/kg, waarbij C_{max} de maximale post-infusie Factor VIII-waarde is.

De veiligheid en hemostatische werkzaamheid van ADVATE bij de pediatrie populatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. De aangepaste recovery en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) lagen ongeveer 20% lager bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) dan bij volwassenen, wat deels te wijten kan zijn aan het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Momenteel zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ADVATE bij niet eerder behandelde patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxicologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale toxiciteit en genotoxiciteit.

Uit een lokaal tolerantieonderzoek bij konijnen is gebleken dat ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injectie goed wordt verdragen na intraveneuze toediening. Lichte voorbijgaande roodheid op de toedieningsplaats werd waargenomen na intra-arteriële toediening en na paraveneuze toediening. Er zijn echter geen samenhangende histopathologische veranderingen waargenomen, wat wijst op de voorbijgaande aard van deze bevindingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

mannitol
natriumchloride
histidine
trehalose
calciumchloride
trometamol
polysorbaat 80
glutathion (gereduceerd)

Oplosmiddel

gesteriliseerd water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Het einde van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur moet worden genoteerd op de buitenverpakking van het product. Het product mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ADVATE met BAXJECT II: de injectieflacon met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADVATE in BAXJECT III: de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met 2 ml oplosmiddel zijn vervaardigd van type I-glas en afgesloten met een stop van chlorobutyl- of broombutylrubber. Het product wordt in een van de volgende configuraties geleverd:

- ADVATE met BAXJECT II: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met 2 ml oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklaar BAXJECT III-hulpmiddel in een verzegelde blisterverpakking (de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met 2 ml oplosmiddel zijn bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na reconstitutie van het gevriesdroogde product moet ADVATE intraveneus worden toegediend.

De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of verkleuring.

Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

- Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.
- Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
- Het preparaat niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie met BAXJECT II

- Voor reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie gebruiken die beide in de verpakking worden meegeleverd.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 - Een aseptische techniek moet worden toegepast.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).

8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a

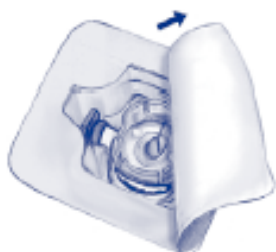


Fig. b



Fig. c



Reconstitutie met BAXJECT III

- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.
1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
 2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
 3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
 4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
 5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
 6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.

Fig. 1

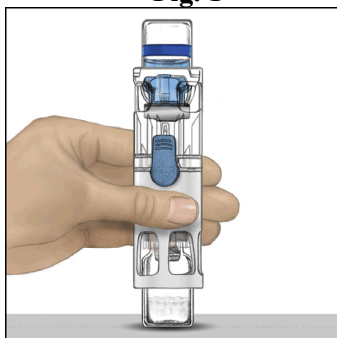


Fig. 2

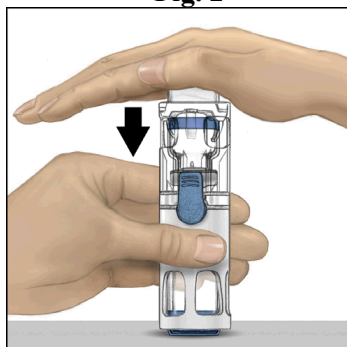
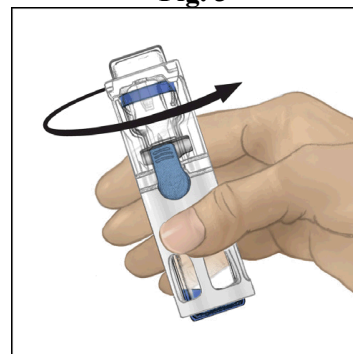


Fig. 3



Toediening

Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Vóór de toediening moeten parenterale geneesmiddelen worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes, indien de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing mag worden gebruikt.

1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II / BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II / BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer intraveneus. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart. Vóór en tijdens de toediening van ADVATE moet de polsslag worden bepaald. Indien er een significante stijging optreedt, volstaat doorgaans een verlaging van de toedieningssnelheid of een tijdelijke onderbreking van de injectie om de symptomen onmiddellijk te laten verdwijnen (zie rubrieken 4.4. en 4.8.).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/007

EU/1/03/271/017

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2004.

Datum van laatste verlenging: 20 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE bevat ongeveer 250 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA) per ml, octocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ADVATE bedraagt ongeveer 4.520-11.300 IE/mg proteïne.

Octocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd proteïne dat bestaat uit 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO). Bereid zonder de toevoeging van (exogene) proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,45 mmol natrium (10 mg) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). ADVATE is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie terwijl reanimatie-apparatuur onmiddellijk beschikbaar is in geval van anafylaxie.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de WHO-standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in IE (ten opzichte van de internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling op aanvraag

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt met de volgende formule bepaald:

$$\text{vereiste eenheden (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor VIII (\%)} \times 0,5$$

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

Tabel 1 – Leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen		
Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Gedurende het verloop van de behandeling wordt het aanbevolen de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma correct te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de injecties. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het vereist de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen aan de hand van een onderzoek naar de

factor VIII-activiteit in plasma. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij de niveaus van *in-vivorecovery* kunnen verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Preventie

Voor langetermijnpreventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A bedragen de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen.

Pediatrische patiënten

De dosis bij behandeling op aanvraag is bij pediatrie patiënten (0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassen patiënten. Voor profylactische behandeling van patiënten jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen.

Wijze van toediening

ADVATE moet intraveneus worden toegediend. Een passende training is vereist indien de toediening niet uitgevoerd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De toedieningssnelheid moet zo worden bepaald, dat de patiënt die als aangenaam ervaart, en bedraagt maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,7 tot 7,3.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor muizen- of hamsterproteïnen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd bij ADVATE. Het product bevat sporen van muizen- en hamsterproteïnen. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden aangeraden het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling van shock worden toegepast.

Vanwege de daling van het injectievolume van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, is er in geval van overgevoeligheidsreacties minder tijd om te reageren door de injectie te stoppen. Om deze reden is voorzichtigheid geboden bij de injectie van ADVATE gereconstitueerd in 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, vooral bij kinderen.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prostollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit

risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Verkeerde toediening van ADVATE

Bij toediening van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, kan verkeerde toediening (intra-arterieel of paraveneus) leiden tot milde, kortdurende reacties op de injectieplaats, zoals blauwe plekken en erytheem.

Complicaties bij de behandeling als gevolg van de katheter

Indien een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is vereist, moet rekening worden gehouden met het risico van complicaties als gevolg van het CVAD waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterlocatie.

Overwegingen in verband met hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en de geneesmiddelbatch anderzijds.

Pediatrische patiënten:

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ADVATE.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADVATE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek met ADVATE bij 418 personen met minimaal één blootstelling aan ADVATE zijn in totaal 93 bijwerkingen (ADR's) gemeld. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren de vorming van neutraliserende antistoffen voor factor VIII (remmers), hoofdpijn en koorts.

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) worden zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Ontwikkeling van antistoffen tegen muizen- en/of hamsterproteïne met gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan worden waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADVATE, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Overzicht bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 geeft de frequentie van bijwerkingen aan in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering. De tabel is gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	soms
	laryngitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	factor VIII-remming	soms (PTP's) ^d zeer vaak (PUP's) ^d
	lymfangitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	niet bekend
	overgevoeligheid ^c	niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	geheugenstoornis	soms
	syncope	soms
	trillen	soms
	migraine	soms
	dysgeusie	soms
Oogaandoeningen	oogontsteking	soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	soms

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Bloedvataandoeningen	hematoom	soms
	opvliegingen	soms
	bleekheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	soms
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree	soms
	pijn in de bovenbuik	soms
	misselijkheid	soms
	braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	jeuk	soms
	huiduitslag	soms
	overmatig zweten	soms
	urticaria	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pyrexie	vaak
	perifeer oedeem	soms
	pijn op de borst	soms
	borstongemak	soms
	koude rillingen	soms
	zich niet normaal voelen	soms
	hematoom op punctieplaats van bloedvat	soms
	vermoeidheid	niet bekend
	injectieplaatsreactie	niet bekend
malaise	niet bekend	
Onderzoeken	verhoogd aantal monocytën	soms
	verlaagd niveau van factor VIII-stollingsactiviteit ^b	soms
	verminderde hematocrietwaarde	soms
	abnormale laboratoriumtests	soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	complicatie na de verrichting	soms
	bloeding na de verrichting	soms
	reactie op de plaats van verrichting	soms

- a) Berekend op basis van het totale aantal patiënten die ADVATE toegediend kregen (418).
- b) De onverwachte daling van de niveaus van factor VIII-stollingsactiviteit is waargenomen bij één patiënt tijdens de continue infusie van ADVATE na de chirurgische ingreep (dagen 10 – 14 na de operatie). Gedurende deze periode was hemostase steeds behouden. Zowel de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma als de klaringssnelheden bereikten opnieuw de normale waarden op dag 15 na de operatie. De onderzoeken naar factor VIII-remmers uitgevoerd na beëindiging van de continue infusie en het onderzoek waren negatief.
- c) ADR uitgelegd in de rubriek hierna.
- d) De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ADR's specifiek voor residuen van het productieproces

Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen proteïnen geproduceerd in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO), lieten er 3 een statistisch significante opwaartse trend in titers zien, vertoonden er 4 aanhoudende pieken of voorbijgaande spikes, en vertoonde één patiënt allebei, maar had geen klinische symptomen. Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen muriene IgG, lieten er 10 een statistisch significante opwaartse trend zien, vertoonden er 2 een aanhoudende piek of voorbijgaande spike en vertoonde één patiënt allebei. Vier

van deze patiënten meldden geïsoleerde gevallen van urticaria, jeuk, huiduitslag en licht verhoogde eosinofiele tellingen onder herhaalde blootstellingen aan het onderzoeksproduct.

Overgevoeligheidsreacties

Allergische overgevoeligheidsreacties omvatten anafylaxie en hebben zich gemanifesteerd als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, roodheid, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus.

Pediatrische patiënten

Naast de ontwikkeling van remmers in eerder onbehandelde pediatrische patiënten (PUP's) en complicaties als gevolg van de katheter, zijn er geen leeftijdsspecifieke verschillen in ADR's opgemerkt tijdens klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#)

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gemeld met recombinante stollingsfactor VIII.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische producten, bloedstollingsfactor VIII.
ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII-/von Willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. ADVATE bevat recombinante stollingsfactor VIII (octocog alfa), een glycoproteïne die biologisch gelijkwaardig is met de factor VIII-glycoproteïne in humaan plasma.

Octocog alfa is een glycoproteïne die bestaat uit 2332 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 280 kDa. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt octocog alfa zich aan de endogene von Willebrandfactor in de bloedcirculatie van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij de conversie van factor X naar geactiveerde factor X versneld wordt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine, waardoor er een klont kan worden gevormd. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde niveaus van factor VIII-activiteit en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma verhoogd, waarbij de factor VIII-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd kunnen worden.

Gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met remmers zijn verzameld. In een subonderzoek van PUP-onderzoek 060103 zijn ITI-behandelingen bij 11 PUP's gedocumenteerd. Retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd onder 30 pediatrie patiënten m.b.t. ITI (in onderzoek 060703). In een niet-interventioneel prospectief registratieonderzoek (PASS-INT-004) werd ITI gedocumenteerd bij 44 pediatrie en volwassen patiënten, van wie er 36 ITI-therapie voltooiden. Uit de gegevens blijkt dat immuuntolerantie kan worden bereikt.

In onderzoek 060201 zijn twee lange-termijn profylaxeschema's van 53 eerder behandelde patiënten vergeleken: een individueel, farmacokinetisch geleid doseringsschema (binnen een bereik van 20 tot 80 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht met intervallen van 72 ± 6 uur, n=23) en een

standaard profylactische dosering (20 tot 40 IE/kg om de 48 ± 6 uur, $n=30$). Het farmacokinetisch geleide doseringsschema was (volgens een specifieke formule) gericht op handhaving van factor VIII dalspiegels $\geq 1\%$ bij het interdoseringsinterval van 72 uur. Gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat de twee profylactische doseringsschema's vergelijkbaar zijn in termen van reductie van het bloedingspercentage.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADVATE in alle subgroepen van pediatrie patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) in "Immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) die factor VIII-remmers hebben gevormd" en "Behandeling en preventie van bloeden bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)" (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetisch onderzoek met ADVATE is uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $\leq 2\%$). De plasmamonsters zijn geanalyseerd in een centraal laboratorium met behulp van een eenfasig stollingsonderzoek.

De farmacokinetische gegevens afkomstig van in totaal 195 patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$) zijn opgenomen in de farmacokinetische analyseset volgens protocol. Categorieën van deze analyses voor zuigelingen (1 maand tot < 2 jaar), kinderen (2 tot < 5 jaar), oudere kinderen (5 tot < 12 jaar), adolescenten (12 tot < 18 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder) zijn gebruikt voor samenvatting van de farmacokinetische parameters, waarbij leeftijd is gedefinieerd als leeftijd ten tijde van de farmacokinetische infusie.

Tabel 3 Overzicht van farmacokinetische parameters voor ADVATE per leeftijdsgroep met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$)					
Parameter (gemiddelde \pm standaarddeviatie)	Zuigelingen (n=5)	Kinderen (n=30)	Oudere kinderen (n=18)	Adolescenten (n=33)	Volwassenen (n=109)
Totaal AUC (IE*·h/dl)	1362,1 \pm 31,8	1180,0 \pm 43,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 43,8	1538,5 \pm 51,9
Aangepaste incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halfwaardetijd (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale plasmaconcentratie na infusie (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gemiddelde verblijfsduur (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distributievolumen bij steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Klaring (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Berekend als (C_{max} - Factor VIII bij aanvang) gedeeld door de dosis in IU/kg, waarbij C_{max} de maximale post-infusie Factor VIII-waarde is.

De veiligheid en hemostatische werkzaamheid van ADVATE bij de pediatrie populatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. De aangepaste recovery en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) lagen ongeveer 20% lager bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) dan bij volwassenen, wat deels te wijten kan zijn aan het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Momenteel zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ADVATE bij niet eerder behandelde patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxicologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale toxiciteit en genotoxiciteit.

Uit een lokaal tolerantieonderzoek bij konijnen is gebleken dat ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injectie goed wordt verdragen na intraveneuze toediening. Lichte voorbijgaande roodheid op de toedieningsplaats werd waargenomen na intra-arteriële toediening en na paraveneuze toediening. Er zijn echter geen samenhangende histopathologische veranderingen waargenomen, wat wijst op de voorbijgaande aard van deze bevindingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

mannitol
natriumchloride
histidine
trehalose
calciumchloride
trometamol
polysorbaat 80
glutathion (gereduceerd)

Oplosmiddel

gesteriliseerd water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Het einde van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur moet worden genoteerd op de buitenverpakking van het product. Het product mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ADVATE met BAXJECT II: de injectieflacon met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADVATE in BAXJECT III: de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met 2 ml oplosmiddel zijn vervaardigd van type I-glas en afgesloten met een stop van chlorobutyl- of broombutylrubber. Het product wordt in een van de volgende configuraties geleverd:

- ADVATE met BAXJECT II: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met 2 ml oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklaar BAXJECT III-hulpmiddel in een verzegelde blisterverpakking (de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met 2 ml oplosmiddel zijn bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na reconstitutie van het gevriesdroogde product moet ADVATE intraveneus worden toegediend.

De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of verkleuring.

Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

- Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.
- Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
- Het preparaat niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie met BAXJECT II

- Voor reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie gebruiken die beide in de verpakking worden meegeleverd.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 - Een aseptische techniek moet worden toegepast.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).

8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a

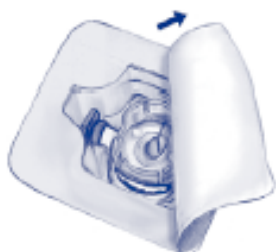


Fig. b



Fig. c



Reconstitutie met BAXJECT III

- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.
1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
 2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
 3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
 4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
 5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
 6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.

Fig. 1

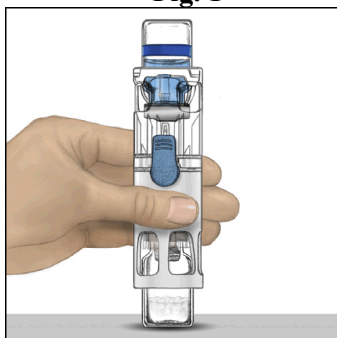


Fig. 2

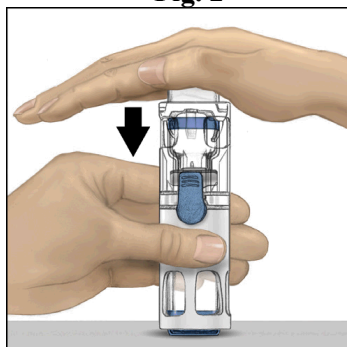
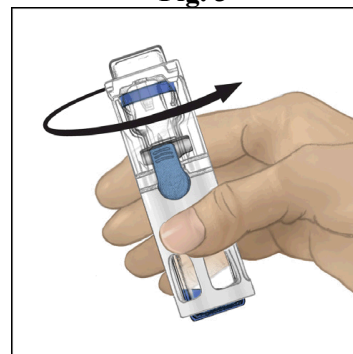


Fig. 3



Toediening

Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Vóór de toediening moeten parenterale geneesmiddelen worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes, indien de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing mag worden gebruikt.

1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II / BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II / BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer intraveneus. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart. Vóór en tijdens de toediening van ADVATE moet de polsslag worden bepaald. Indien er een significante stijging optreedt, volstaat doorgaans een verlaging van de toedieningssnelheid of een tijdelijke onderbreking van de injectie om de symptomen onmiddellijk te laten verdwijnen (zie rubrieken 4.4. en 4.8.).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/008

EU/1/03/271/018

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2004.

Datum van laatste verlenging: 20 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 1000 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE bevat ongeveer 500 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA) per ml, octocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ADVATE bedraagt ongeveer 4.520-11.300 IE/mg proteïne.

Octocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd proteïne dat bestaat uit 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO). Bereid zonder de toevoeging van (exogene) proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,45 mmol natrium (10 mg) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). ADVATE is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie terwijl reanimatie-apparatuur onmiddellijk beschikbaar is in geval van anafylaxie.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de WHO-standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in IE (ten opzichte van de internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling op aanvraag

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt met de volgende formule bepaald:

$$\text{vereiste eenheden (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor VIII (\%)} \times 0,5$$

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

Tabel 1 – Leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen		
Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Gedurende het verloop van de behandeling wordt het aanbevolen de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma correct te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de injecties. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het vereist de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen aan de hand van een onderzoek naar de

factor VIII-activiteit in plasma. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij de niveaus van *in-vivorecovery* kunnen verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Preventie

Voor langetermijnpreventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A bedragen de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen.

Pediatrische patiënten

De dosis bij behandeling op aanvraag is bij pediatrie patiënten (0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassen patiënten. Voor profylactische behandeling van patiënten jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen.

Wijze van toediening

ADVATE moet intraveneus worden toegediend. Een passende training is vereist indien de toediening niet uitgevoerd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De toedieningssnelheid moet zo worden bepaald, dat de patiënt die als aangenaam ervaart, en bedraagt maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,7 tot 7,3.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor muizen- of hamsterproteïnen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd bij ADVATE. Het product bevat sporen van muizen- en hamsterproteïnen. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden aangeraden het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling van shock worden toegepast.

Vanwege de daling van het injectievolume van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, is er in geval van overgevoeligheidsreacties minder tijd om te reageren door de injectie te stoppen. Om deze reden is voorzichtigheid geboden bij de injectie van ADVATE gereconstitueerd in 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, vooral bij kinderen.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prostollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit

risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Verkeerde toediening van ADVATE

Bij toediening van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, kan verkeerde toediening (intra-arterieel of paraveneus) leiden tot milde, kortdurende reacties op de injectieplaats, zoals blauwe plekken en erytheem.

Complicaties bij de behandeling als gevolg van de katheter

Indien een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is vereist, moet rekening worden gehouden met het risico van complicaties als gevolg van het CVAD waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterlocatie.

Overwegingen in verband met hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en de geneesmiddelbatch anderzijds.

Pediatrische patiënten:

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ADVATE.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADVATE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek met ADVATE bij 418 personen met minimaal één blootstelling aan ADVATE zijn in totaal 93 bijwerkingen (ADR's) gemeld. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren de vorming van neutraliserende antistoffen voor factor VIII (remmers), hoofdpijn en koorts.

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) worden zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Ontwikkeling van antistoffen tegen muizen- en/of hamsterproteïne met gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan worden waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADVATE, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Overzicht bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 geeft de frequentie van bijwerkingen aan in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering. De tabel is gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	soms
	laryngitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	factor VIII-remming	soms (PTP's) ^d zeer vaak (PUP's) ^d
	lymfangitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	niet bekend
	overgevoeligheid ^c	niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	geheugenstoornis	soms
	syncope	soms
	trillen	soms
	migraine	soms
	dysgeusie	soms
Oogaandoeningen	oogontsteking	soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	soms

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Bloedvataandoeningen	hematoom	soms
	opvliegingen	soms
	bleekheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	soms
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree	soms
	pijn in de bovenbuik	soms
	misselijkheid	soms
	braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	jeuk	soms
	huiduitslag	soms
	overmatig zweten	soms
	urticaria	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pyrexie	vaak
	perifeer oedeem	soms
	pijn op de borst	soms
	borstongemak	soms
	koude rillingen	soms
	zich niet normaal voelen	soms
	hematoom op punctieplaats van bloedvat	soms
	vermoeidheid	niet bekend
	injectieplaatsreactie	niet bekend
malaise	niet bekend	
Onderzoeken	verhoogd aantal monocytën	soms
	verlaagd niveau van factor VIII-stollingsactiviteit ^b	soms
	verminderde hematocrietwaarde	soms
	abnormale laboratoriumtests	soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	complicatie na de verrichting	soms
	bloeding na de verrichting	soms
	reactie op de plaats van verrichting	soms

- a) Berekend op basis van het totale aantal patiënten die ADVATE toegediend kregen (418).
- b) De onverwachte daling van de niveaus van factor VIII-stollingsactiviteit is waargenomen bij één patiënt tijdens de continue infusie van ADVATE na de chirurgische ingreep (dagen 10 – 14 na de operatie). Gedurende deze periode was hemostase steeds behouden. Zowel de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma als de klaringssnelheden bereikten opnieuw de normale waarden op dag 15 na de operatie. De onderzoeken naar factor VIII-remmers uitgevoerd na beëindiging van de continue infusie en het onderzoek waren negatief.
- c) ADR uitgelegd in de rubriek hierna.
- d) De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ADR's specifiek voor residuen van het productieproces

Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen proteïnen geproduceerd in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO), lieten er 3 een statistisch significante opwaartse trend in titers zien, vertoonden er 4 aanhoudende pieken of voorbijgaande spikes, en vertoonde één patiënt allebei, maar had geen klinische symptomen. Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen muriene IgG, lieten er 10 een statistisch significante opwaartse trend zien, vertoonden er 2 een aanhoudende piek of voorbijgaande spike en vertoonde één patiënt allebei. Vier

van deze patiënten meldden geïsoleerde gevallen van urticaria, jeuk, huiduitslag en licht verhoogde eosinofiele tellingen onder herhaalde blootstellingen aan het onderzoeksproduct.

Overgevoeligheidsreacties

Allergische overgevoeligheidsreacties omvatten anafylaxie en hebben zich gemanifesteerd als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, roodheid, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus.

Pediatrische patiënten

Naast de ontwikkeling van remmers in eerder onbehandelde pediatrische patiënten (PUP's) en complicaties als gevolg van de katheter, zijn er geen leeftijdsspecifieke verschillen in ADR's opgemerkt tijdens klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#)

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gemeld met recombinante stollingsfactor VIII.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische producten, bloedstollingsfactor VIII.
ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII-/von Willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. ADVATE bevat recombinante stollingsfactor VIII (octocog alfa), een glycoproteïne die biologisch gelijkwaardig is met de factor VIII-glycoproteïne in humaan plasma.

Octocog alfa is een glycoproteïne die bestaat uit 2332 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 280 kDa. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt octocog alfa zich aan de endogene von Willebrandfactor in de bloedcirculatie van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij de conversie van factor X naar geactiveerde factor X versneld wordt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine, waardoor er een klontje kan worden gevormd. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde niveaus van factor VIII-activiteit en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma verhoogd, waarbij de factor VIII-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd kunnen worden.

Gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met remmers zijn verzameld. In een subonderzoek van PUP-onderzoek 060103 zijn ITI-behandelingen bij 11 PUP's gedocumenteerd. Retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd onder 30 pediatrische patiënten m.b.t. ITI (in onderzoek 060703). In een niet-interventioneel prospectief registratieonderzoek (PASS-INT-004) werd ITI gedocumenteerd bij 44 pediatrische en volwassen patiënten, van wie er 36 ITI-therapie voltooiden. Uit de gegevens blijkt dat immuuntolerantie kan worden bereikt.

In onderzoek 060201 zijn twee lange-termijn profylaxeschema's van 53 eerder behandelde patiënten vergeleken: een individueel, farmacokinetisch geleid doseringsschema (binnen een bereik van 20 tot 80 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht met intervallen van 72 ± 6 uur, n=23) en een

standaard profylactische dosering (20 tot 40 IE/kg om de 48 ± 6 uur, $n=30$). Het farmacokinetisch geleide doseringsschema was (volgens een specifieke formule) gericht op handhaving van factor VIII dalspiegels $\geq 1\%$ bij het interdoseringsinterval van 72 uur. Gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat de twee profylactische doseringsschema's vergelijkbaar zijn in termen van reductie van het bloedingspercentage.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADVATE in alle subgroepen van pediatrie patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) in "Immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) die factor VIII-remmers hebben gevormd" en "Behandeling en preventie van bloeden bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)" (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetisch onderzoek met ADVATE is uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $\leq 2\%$). De plasmamonsters zijn geanalyseerd in een centraal laboratorium met behulp van een eenfasig stollingsonderzoek.

De farmacokinetische gegevens afkomstig van in totaal 195 patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$) zijn opgenomen in de farmacokinetische analyseset volgens protocol. Categorieën van deze analyses voor zuigelingen (1 maand tot < 2 jaar), kinderen (2 tot < 5 jaar), oudere kinderen (5 tot < 12 jaar), adolescenten (12 tot < 18 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder) zijn gebruikt voor samenvatting van de farmacokinetische parameters, waarbij leeftijd is gedefinieerd als leeftijd ten tijde van de farmacokinetische infusie.

Tabel 3 Overzicht van farmacokinetische parameters voor ADVATE per leeftijdsgroep met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$)					
Parameter (gemiddelde \pm standaarddeviatie)	Zuigelingen (n=5)	Kinderen (n=30)	Oudere kinderen (n=18)	Adolescenten (n=33)	Volwassenen (n=109)
Totaal AUC (IE \cdot h/dl)	1362,1 \pm 31,8	1180,0 \pm 43,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 43,8	1538,5 \pm 51,9
Aangepaste incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halfwaardetijd (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale plasmaconcentratie na infusie (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gemiddelde verblijfsduur (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distributievolumen bij steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Klaring (ml/kg \cdot h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Berekend als (C_{max} - Factor VIII bij aanvang) gedeeld door de dosis in IU/kg, waarbij C_{max} de maximale post-infusie Factor VIII-waarde is.

De veiligheid en hemostatische werkzaamheid van ADVATE bij de pediatrie populatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. De aangepaste recovery en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) lagen ongeveer 20% lager bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) dan bij volwassenen, wat deels te wijten kan zijn aan het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Momenteel zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ADVATE bij niet eerder behandelde patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxicologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale toxiciteit en genotoxiciteit.

Uit een lokaal tolerantieonderzoek bij konijnen is gebleken dat ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injectie goed wordt verdragen na intraveneuze toediening. Lichte voorbijgaande roodheid op de toedieningsplaats werd waargenomen na intra-arteriële toediening en na paraveneuze toediening. Er zijn echter geen samenhangende histopathologische veranderingen waargenomen, wat wijst op de voorbijgaande aard van deze bevindingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

mannitol
natriumchloride
histidine
trehalose
calciumchloride
trometamol
polysorbaat 80
glutathion (gereduceerd)

Oplosmiddel

gesteriliseerd water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Het einde van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur moet worden genoteerd op de buitenverpakking van het product. Het product mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ADVATE met BAXJECT II: de injectieflacon met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADVATE in BAXJECT III: de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met 2 ml oplosmiddel zijn vervaardigd van type I-glas en afgesloten met een stop van chlorobutyl- of broombutylrubber. Het product wordt in een van de volgende configuraties geleverd:

- ADVATE met BAXJECT II: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met 2 ml oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklaar BAXJECT III-hulpmiddel in een verzegelde blisterverpakking (de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met 2 ml oplosmiddel zijn bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na reconstitutie van het gevriesdroogde product moet ADVATE intraveneus worden toegediend.

De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of verkleuring.

Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

- Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.
- Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
- Het preparaat niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie met BAXJECT II

- Voor reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie gebruiken die beide in de verpakking worden meegeleverd.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 - Een aseptische techniek moet worden toegepast.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).

8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a

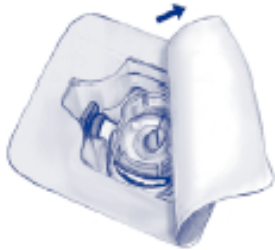


Fig. b



Fig. c



Reconstitutie met BAXJECT III

- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.
1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
 2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
 3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
 4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
 5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
 6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.

Fig. 1

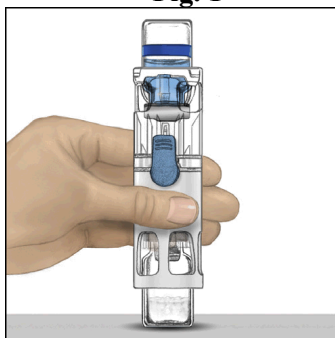


Fig. 2

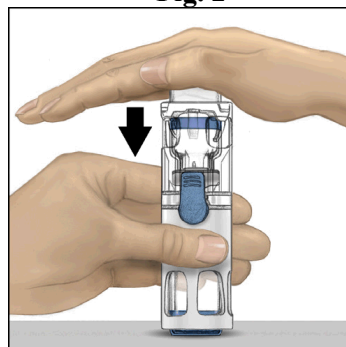
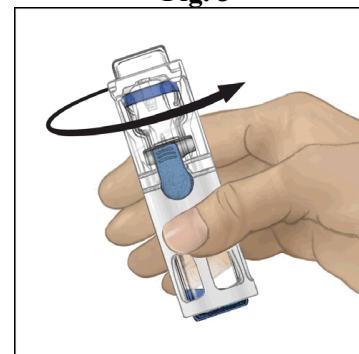


Fig. 3



Toediening

Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Vóór de toediening moeten parenterale geneesmiddelen worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes, indien de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing mag worden gebruikt.

1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II / BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II / BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer intraveneus. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart. Vóór en tijdens de toediening van ADVATE moet de polsslag worden bepaald. Indien er een significante stijging optreedt, volstaat doorgaans een verlaging van de toedieningssnelheid of een tijdelijke onderbreking van de injectie om de symptomen onmiddellijk te laten verdwijnen (zie rubrieken 4.4. en 4.8.).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/009

EU/1/03/271/019

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2004.

Datum van laatste verlenging: 20 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 1500 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE bevat ongeveer 750 IE humane stollingsfactor VIII (rDNA) per ml, octocog alfa na reconstitutie.

De sterkte (Internationale Eenheden) wordt bepaald aan de hand van het chromogeenonderzoek van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van ADVATE bedraagt ongeveer 4.520-11.300 IE/mg proteïne.

Octocog alfa (humane stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd proteïne dat bestaat uit 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd met DNA-recombinatietechniek in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO). Bereid zonder de toevoeging van (exogene) proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het celcultuurproces, de zuivering of de eindformulatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,45 mmol natrium (10 mg) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). ADVATE is geïndiceerd voor alle leeftijdsgroepen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie terwijl reanimatie-apparatuur onmiddellijk beschikbaar is in geval van anafylaxie.

Dosering

De dosis en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die verband houden met de WHO-standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal humaan plasma) of in IE (ten opzichte van de internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling op aanvraag

De berekening van de vereiste dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 IE/dl. De vereiste dosis wordt met de volgende formule bepaald:

$$\text{vereiste eenheden (IE)} = \text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste stijging van factor VIII (\%)} \times 0,5$$

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

Tabel 1 – Leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen		
Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Gedurende het verloop van de behandeling wordt het aanbevolen de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma correct te bepalen om als leidraad te dienen voor de toe te dienen dosis en de herhalingsfrequentie van de injecties. Vooral bij zware chirurgische ingrepen is het vereist de substitutietherapie zorgvuldig te controleren en te volgen aan de hand van een onderzoek naar de

factor VIII-activiteit in plasma. De respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij de niveaus van *in-vivorecovery* kunnen verschillen en ook verschillende halfwaardetijden kunnen worden vastgesteld.

Preventie

Voor langetermijnpreventie van bloedingen bij patiënten met ernstige hemofilie A bedragen de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE factor VIII per kg lichaamsgewicht met intervallen van 2 tot 3 dagen.

Pediatrische patiënten

De dosis bij behandeling op aanvraag is bij pediatrische patiënten (0 tot 18 jaar) niet anders dan bij volwassen patiënten. Voor profylactische behandeling van patiënten jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen.

Wijze van toediening

ADVATE moet intraveneus worden toegediend. Een passende training is vereist indien de toediening niet uitgevoerd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De toedieningssnelheid moet zo worden bepaald, dat de patiënt die als aangenaam ervaart, en bedraagt maximaal 10 ml/min.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos zonder vreemde deeltjes en heeft een pH van 6,7 tot 7,3.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor muizen- of hamsterproteïnen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gerapporteerd bij ADVATE. Het product bevat sporen van muizen- en hamsterproteïnen. Indien symptomen van overgevoeligheid optreden, moet patiënten worden aangeraden het gebruik van het product onmiddellijk stop te zetten en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, zoals galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling van shock worden toegepast.

Vanwege de daling van het injectievolume van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, is er in geval van overgevoeligheidsreacties minder tijd om te reageren door de injectie te stoppen. Om deze reden is voorzichtigheid geboden bij de injectie van ADVATE gereconstitueerd in 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, vooral bij kinderen.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de prostollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit

risico het grootst is tijdens de eerste 20 behandelingsdagen. In zeldzame gevallen is het mogelijk dat zich remmers ontwikkelen na de eerste 100 behandelingsdagen.

Bij eerder behandelde patiënten met meer dan 100 behandelingsdagen die een voorgeschiedenis van vorming van remmers hebben, zijn gevallen van terugkomende remmers (lage titer) waargenomen nadat overgeschakeld is op een ander factor VIII-product. Om die reden wordt aanbevolen alle patiënten na het overschakelen op een ander product zorgvuldig te controleren op de aanwezigheid van remmers.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers die kort aanwezig zijn of waarvan de titer consequent laag blijft, minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Verkeerde toediening van ADVATE

Bij toediening van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injecties, kan verkeerde toediening (intra-arterieel of paraveneus) leiden tot milde, kortdurende reacties op de injectieplaats, zoals blauwe plekken en erytheem.

Complicaties bij de behandeling als gevolg van de katheter

Indien een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is vereist, moet rekening worden gehouden met het risico van complicaties als gevolg van het CVAD waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterlocatie.

Overwegingen in verband met hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium per flacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt, zodat een verband kan worden gelegd tussen de patiënt enerzijds en de geneesmiddelbatch anderzijds.

Pediatrische patiënten:

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met ADVATE.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met factor VIII. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen worden toegediend tijdens zwangerschap en borstvoeding indien het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADVATE heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Overzicht veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek met ADVATE bij 418 personen met minimaal één blootstelling aan ADVATE zijn in totaal 93 bijwerkingen (ADR's) gemeld. De bijwerkingen die het vaakst voorkwamen, waren de vorming van neutraliserende antistoffen voor factor VIII (remmers), hoofdpijn en koorts.

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de toedieningsplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepende ademhaling) worden zelden waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Ontwikkeling van antistoffen tegen muizen- en/of hamsterproteïne met gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan worden waargenomen.

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADVATE, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum.

Overzicht bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 geeft de frequentie van bijwerkingen aan in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering. De tabel is gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank en hun frequentie (systeem/orgaanklasse en voorkeursterm).

De frequentie categorieën zijn gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	griep	soms
	laryngitis	soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	factor VIII-remming	soms (PTP's) ^d zeer vaak (PUP's) ^d
	lymfangitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	anafylactische reactie	niet bekend
	overgevoeligheid ^c	niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid	soms
	geheugenstoornis	soms
	syncope	soms
	trillen	soms
	migraine	soms
	dysgeusie	soms
Oogaandoeningen	oogontsteking	soms
Hartaandoeningen	hartkloppingen	soms

Tabel 2 – Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek en afkomstig van spontane rapportering		
Standaard MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie^a
Bloedvataandoeningen	hematoom	soms
	opvliegingen	soms
	bleekheid	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu	soms
Maag-darmstelsel-aandoeningen	diarree	soms
	pijn in de bovenbuik	soms
	misselijkheid	soms
	braken	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	jeuk	soms
	huiduitslag	soms
	overmatig zweten	soms
	urticaria	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pyrexie	vaak
	perifeer oedeem	soms
	pijn op de borst	soms
	borstongemak	soms
	koude rillingen	soms
	zich niet normaal voelen	soms
	hematoom op punctieplaats van bloedvat	soms
	vermoeidheid	niet bekend
	injectieplaatsreactie	niet bekend
	malaise	niet bekend
Onderzoeken	verhoogd aantal monocytën	soms
	verlaagd niveau van factor VIII-stollingsactiviteit ^b	soms
	verminderde hematocrietwaarde	soms
	abnormale laboratoriumtests	soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	complicatie na de verrichting	soms
	bloeding na de verrichting	soms
	reactie op de plaats van verrichting	soms

- a) Berekend op basis van het totale aantal patiënten die ADVATE toegediend kregen (418).
- b) De onverwachte daling van de niveaus van factor VIII-stollingsactiviteit is waargenomen bij één patiënt tijdens de continue infusie van ADVATE na de chirurgische ingreep (dagen 10 – 14 na de operatie). Gedurende deze periode was hemostase steeds behouden. Zowel de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma als de klaringssnelheden bereikten opnieuw de normale waarden op dag 15 na de operatie. De onderzoeken naar factor VIII-remmers uitgevoerd na beëindiging van de continue infusie en het onderzoek waren negatief.
- c) ADR uitgelegd in de rubriek hierna.
- d) De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ADR's specifiek voor residuen van het productieproces

Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen proteïnen geproduceerd in cellen uit het ovarium van Chinese hamsters (CHO), lieten er 3 een statistisch significante opwaartse trend in titers zien, vertoonden er 4 aanhoudende pieken of voorbijgaande spikes, en vertoonde één patiënt allebei, maar had geen klinische symptomen. Van de 229 behandelde patiënten die beoordeeld zijn op antistoffen tegen muriene IgG, lieten er 10 een statistisch significante opwaartse trend zien, vertoonden er 2 een aanhoudende piek of voorbijgaande spike en vertoonde één patiënt allebei. Vier

van deze patiënten meldden geïsoleerde gevallen van urticaria, jeuk, huiduitslag en licht verhoogde eosinofiele tellingen onder herhaalde blootstellingen aan het onderzoeksproduct.

Overgevoeligheidsreacties

Allergische overgevoeligheidsreacties omvatten anafylaxie en hebben zich gemanifesteerd als duizeligheid, paresthesie, huiduitslag, roodheid, aangezichtszwelling, urticaria en pruritus.

Pediatrische patiënten

Naast de ontwikkeling van remmers in eerder onbehandelde pediatrische patiënten (PUP's) en complicaties als gevolg van de katheter, zijn er geen leeftijdsspecifieke verschillen in ADR's opgemerkt tijdens klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#)

4.9. Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering gemeld met recombinante stollingsfactor VIII.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische producten, bloedstollingsfactor VIII.
ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII-/von Willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von Willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. ADVATE bevat recombinante stollingsfactor VIII (octocog alfa), een glycoproteïne die biologisch gelijkwaardig is met de factor VIII-glycoproteïne in humaan plasma.

Octocog alfa is een glycoproteïne die bestaat uit 2332 aminozuren met een moleculaire massa van ongeveer 280 kDa. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt octocog alfa zich aan de endogene von Willebrandfactor in de bloedcirculatie van de patiënt. Geactiveerde factor VIII fungeert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij de conversie van factor X naar geactiveerde factor X versneld wordt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet daarna fibrinogeen om in fibrine, waardoor er een klontje kan worden gevormd. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden stoornis van de bloedstolling als gevolg van verlaagde niveaus van factor VIII-activiteit en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren of inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van accidentele of operatieve trauma's. Door substitutietherapie worden de niveaus van factor VIII-activiteit in plasma verhoogd, waarbij de factor VIII-deficiëntie en de bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd kunnen worden.

Gegevens over immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met remmers zijn verzameld. In een subonderzoek van PUP-onderzoek 060103 zijn ITI-behandelingen bij 11 PUP's gedocumenteerd. Retrospectief dossieronderzoek is uitgevoerd onder 30 pediatrie patiënten m.b.t. ITI (in onderzoek 060703). In een niet-interventioneel prospectief registratieonderzoek (PASS-INT-004) werd ITI gedocumenteerd bij 44 pediatrie en volwassen patiënten, van wie er 36 ITI-therapie voltooiden. Uit de gegevens blijkt dat immuuntolerantie kan worden bereikt.

In onderzoek 060201 zijn twee lange-termijn profylaxeschema's van 53 eerder behandelde patiënten vergeleken: een individueel, farmacokinetisch geleid doseringsschema (binnen een bereik van 20 tot 80 IE factor VIII per kilo lichaamsgewicht met intervallen van 72 ± 6 uur, n=23) en een

standaard profylactische dosering (20 tot 40 IE/kg om de 48 ± 6 uur, $n=30$). Het farmacokinetisch geleide doseringsschema was (volgens een specifieke formule) gericht op handhaving van factor VIII dalspiegels $\geq 1\%$ bij het interdoseringsinterval van 72 uur. Gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat de twee profylactische doseringsschema's vergelijkbaar zijn in termen van reductie van het bloedingspercentage.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADVATE in alle subgroepen van pediatrie patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie) in "Immuuntolerantie-inductie (ITI) bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) die factor VIII-remmers hebben gevormd" en "Behandeling en preventie van bloeden bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie)" (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Alle farmacokinetisch onderzoek met ADVATE is uitgevoerd bij eerder behandelde patiënten met ernstige tot matig ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $\leq 2\%$). De plasmamonsters zijn geanalyseerd in een centraal laboratorium met behulp van een eenfasig stollingsonderzoek.

De farmacokinetische gegevens afkomstig van in totaal 195 patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$) zijn opgenomen in de farmacokinetische analyseset volgens protocol. Categorieën van deze analyses voor zuigelingen (1 maand tot < 2 jaar), kinderen (2 tot < 5 jaar), oudere kinderen (5 tot < 12 jaar), adolescenten (12 tot < 18 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder) zijn gebruikt voor samenvatting van de farmacokinetische parameters, waarbij leeftijd is gedefinieerd als leeftijd ten tijde van de farmacokinetische infusie.

Tabel 3 Overzicht van farmacokinetische parameters voor ADVATE per leeftijdsgroep met ernstige hemofilie A (factor VIII bij aanvang $< 1\%$)					
Parameter (gemiddelde \pm standaarddeviatie)	Zuigelingen (n=5)	Kinderen (n=30)	Oudere kinderen (n=18)	Adolescenten (n=33)	Volwassenen (n=109)
Totaal AUC (IE \cdot h/dl)	1362,1 \pm 31,8	1180,0 \pm 43,7	1506,6 \pm 530,0	1317,1 \pm 43,8	1538,5 \pm 51,9
Aangepaste incrementele recovery bij C _{max} (IE/dl per IE/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Halfwaardetijd (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maximale plasmaconcentratie na infusie (IE/dl)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 27,1
Gemiddelde verblijfsduur (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distributievolumen bij steady state (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Klaring (ml/kg \cdot h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Berekend als (C_{max} - Factor VIII bij aanvang) gedeeld door de dosis in IU/kg, waarbij C_{max} de maximale post-infusie Factor VIII-waarde is.

De veiligheid en hemostatische werkzaamheid van ADVATE bij de pediatrie populatie zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten. De aangepaste recovery en terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) lagen ongeveer 20% lager bij jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) dan bij volwassenen, wat deels te wijten kan zijn aan het bekende hogere plasmavolume per kilogram lichaamsgewicht bij jongere patiënten.

Momenteel zijn er geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ADVATE bij niet eerder behandelde patiënten.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxicologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, lokale toxiciteit en genotoxiciteit.

Uit een lokaal tolerantieonderzoek bij konijnen is gebleken dat ADVATE gereconstitueerd met 2 ml gesteriliseerd water voor injectie goed wordt verdragen na intraveneuze toediening. Lichte voorbijgaande roodheid op de toedieningsplaats werd waargenomen na intra-arteriële toediening en na paraveneuze toediening. Er zijn echter geen samenhangende histopathologische veranderingen waargenomen, wat wijst op de voorbijgaande aard van deze bevindingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder

mannitol
natriumchloride
histidine
trehalose
calciumchloride
trometamol
polysorbaat 80
glutathion (gereduceerd)

Oplosmiddel

gesteriliseerd water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na reconstitutie onmiddellijk worden gebruikt. Er is echter een chemische en fysische stabiliteit na opening van de verpakking aangetoond gedurende 3 uur bij 25°C.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). Het einde van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur moet worden genoteerd op de buitenverpakking van het product. Het product mag niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

ADVATE met BAXJECT II: de injectieflacon met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADVATE in BAXJECT III: de verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met 2 ml oplosmiddel zijn vervaardigd van type I-glas en afgesloten met een stop van chlorobutyl- of broombutylrubber. Het product wordt in een van de volgende configuraties geleverd:

- ADVATE met BAXJECT II: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met 2 ml oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklaar BAXJECT III-hulpmiddel in een verzegelde blisterverpakking (de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met 2 ml oplosmiddel zijn bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na reconstitutie van het gevriesdroogde product moet ADVATE intraveneus worden toegediend.

De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en/of verkleuring.

Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten.

- Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.
- Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
- Het preparaat niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie met BAXJECT II

- Voor reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie gebruiken die beide in de verpakking worden meegeleverd.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 - Een aseptische techniek moet worden toegepast.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).

8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a

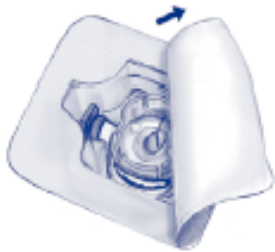


Fig. b



Fig. c



Reconstitutie met BAXJECT III

- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.
1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
 2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
 3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
 4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
 5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
 6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.

Fig. 1

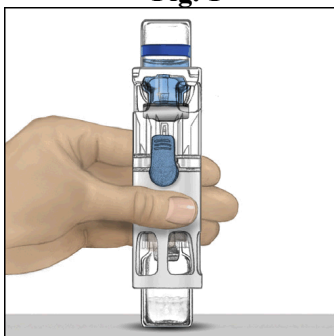


Fig. 2

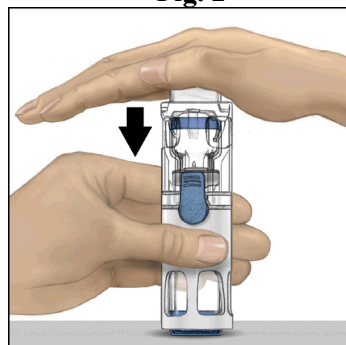
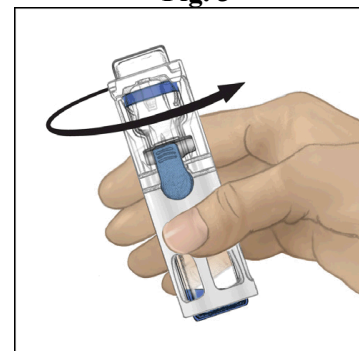


Fig. 3



Toediening

Een aseptische techniek moet worden toegepast.

Vóór de toediening moeten parenterale geneesmiddelen worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes, indien de oplossing en de verpakking dat mogelijk maken. Uitsluitend een heldere en kleurloze oplossing mag worden gebruikt.

1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II / BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II / BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit. Injecteer intraveneus. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart. Vóór en tijdens de toediening van ADVATE moet de polsslag worden bepaald. Indien er een significante stijging optreedt, volstaat doorgaans een verlaging van de toedieningssnelheid of een tijdelijke onderbreking van de injectie om de symptomen onmiddellijk te laten verdwijnen (zie rubrieken 4.4. en 4.8.).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/020

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2004.
Datum van laatste verlenging: 20 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Baxalta Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Zwitserland

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.
2A Woodlands Industrial Park D Street 2
Singapore 737779
Singapore

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2.).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 250 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 IE octocog alfa, ongeveer 50 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 250 IE octocog alfa, 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water voor
injecties, 1 BAXJECT II.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 250

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 250 IE, poeder voor oplossing voor injectie
octocog alfa
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 IE octocog alfa

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 250 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 IE octocog alfa, ongeveer 50 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 250 IE octocog alfa en 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water voor
injecties en hulpmiddel voor injecties BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/011

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 250

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 250 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
Niet gebruiken indien de verpakking geopend of beschadigd is.
Injectieflacon met poeder en 5 ml oplosmiddel, bevestigd op BAXJECT III.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SAMENSTELLING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 250

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

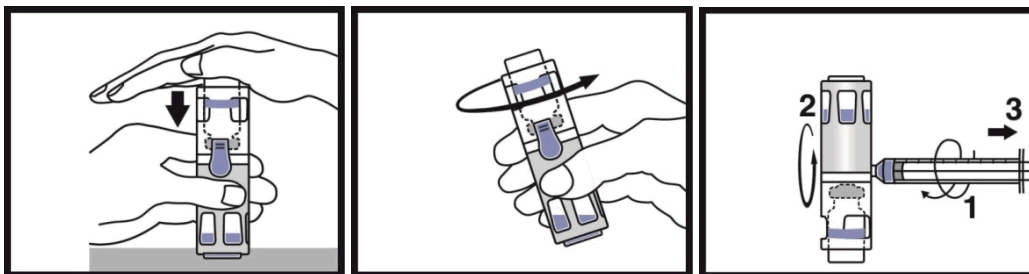
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 250

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 500 IE octocog alfa, ongeveer 100 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 500 IE octocog alfa, 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water voor
injecties, 1 BAXJECT II.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 500 IE, poeder voor oplossing voor injectie
octocog alfa
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 IE octocog alfa

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 500 IE octocog alfa, ongeveer 100 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol, polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 500 IE octocog alfa en 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water voor injecties en hulpmiddel voor injecties 1 BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/012

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
Niet gebruiken indien de verpakking geopend of beschadigd is.
Injectieflacon met poeder en 5 ml oplosmiddel, bevestigd op BAXJECT III.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SAMENSTELLING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 500

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

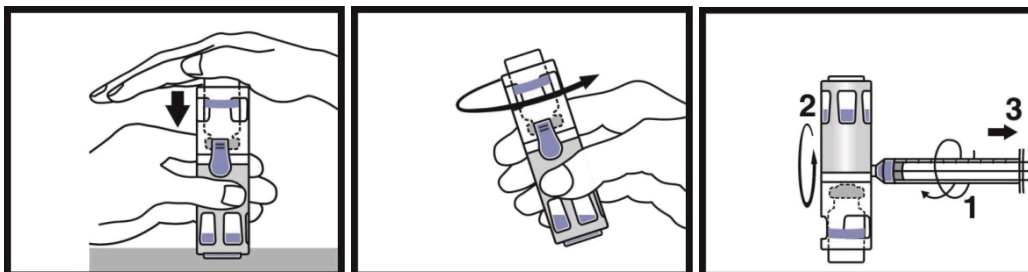
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 500

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1000 IE octocog alfa, ongeveer 200 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 1000 IE octocog alfa, 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water voor
injecties, 1 BAXJECT II.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/003

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 1000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 1000 IE, poeder voor oplossing voor injectie
octocog alfa
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1000 IE octocog alfa

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1000 IE octocog alfa, ongeveer 200 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 1000 IE octocog alfa en 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water
voor injecties en hulpmiddel voor injecties BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/013

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 1000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
Niet gebruiken indien de verpakking geopend of beschadigd is.
Injectieflacon met poeder en 5 ml oplosmiddel, bevestigd op BAXJECT III.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SAMENSTELLING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1000

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

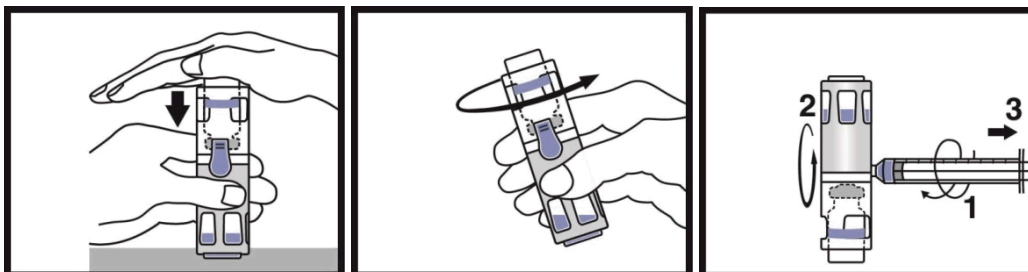
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 1000

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1500 IE octocog alfa, ongeveer 300 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 1500 IE octocog alfa, 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water voor
injecties, 1 BAXJECT II.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/004

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 1500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 1500 IE, poeder voor oplossing voor injectie
octocog alfa
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1500 IE octocog alfa

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1500 IE octocog alfa, ongeveer 300 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 1500 IE octocog alfa en 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water
voor injecties en hulpmiddel voor injecties BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/014

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 1500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
Niet gebruiken indien de verpakking geopend of beschadigd is.
Injectieflacon met poeder en 5 ml oplosmiddel, bevestigd op BAXJECT III.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SAMENSTELLING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1500

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

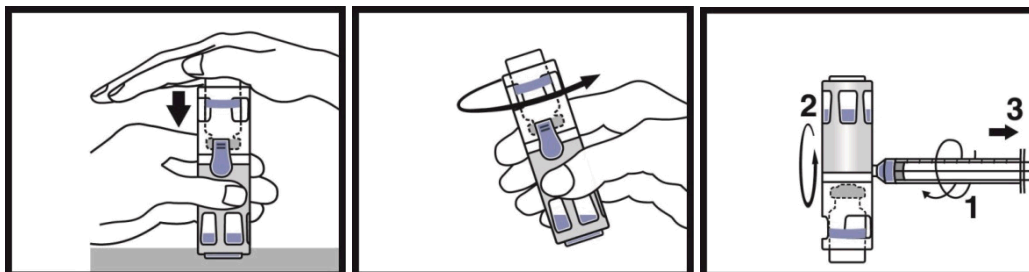
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 1500

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 2000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 2000 IE octocog alfa, ongeveer 400 IE/ml na reconstitutie.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 2000 IE octocog alfa, 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water voor
injecties, 1 BAXJECT II.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/005

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 2000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 2000 IE, poeder voor oplossing voor injectie
octocog alfa
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2000 IE octocog alfa

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 2000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 2000 IE octocog alfa, ongeveer 400 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 2000 IE octocog alfa en 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water
voor injecties en hulpmiddel voor injecties BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/015

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 2000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 2000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
Niet gebruiken indien de verpakking geopend of beschadigd is.
Injectieflacon met poeder en 5 ml oplosmiddel, bevestigd op BAXJECT III.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SAMENSTELLING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 2000

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

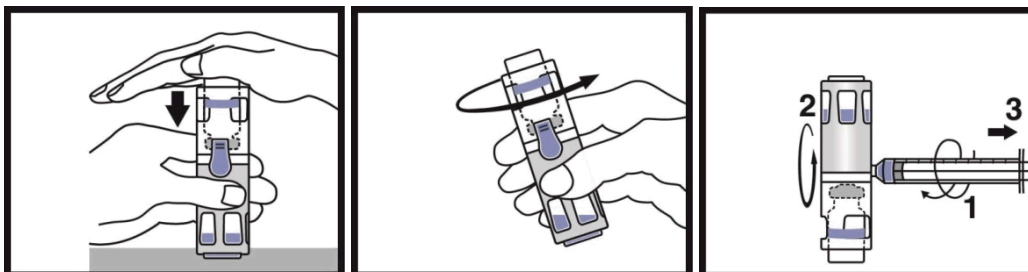
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 2000

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 3000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 3000 IE octocog alfa, ongeveer 600 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 3000 IE octocog alfa, 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water voor
injecties, 1 BAXJECT II.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/006

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 3000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 3000 IE, poeder voor oplossing voor injectie
octocog alfa
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3000 IE octocog alfa

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 3000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 3000 IE octocog alfa, ongeveer 600 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 3000 IE octocog alfa en 1 injectieflacon met 5 ml gesteriliseerd water
voor injecties en hulpmiddel voor injecties BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/016

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 3000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 3000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
Niet gebruiken indien de verpakking geopend of beschadigd is.
Injectieflacon met poeder en 5 ml oplosmiddel, bevestigd op BAXJECT III.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SAMENSTELLING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 3000

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

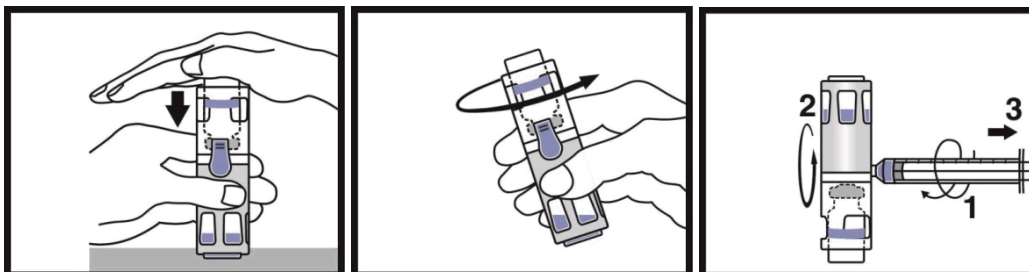
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 3000

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (BAXJECT II)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

ADVATE 250 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 IE octocog alfa, ongeveer 125 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 250 IE octocog alfa, 1 injectieflacon met 2 ml gesteriliseerd water voor
injecties, 1 BAXJECT II.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/007

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 250

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 250 ie, poeder voor oplossing voor injectie
octocog alfa
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 IE octocog alfa

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 250 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 IE octocog alfa, ongeveer 125 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 250 IE octocog alfa en 1 injectieflacon met 2 ml gesteriliseerd water voor
injecties en hulpmiddel voor injecties BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/017

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 250

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 250 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
Niet gebruiken indien de verpakking geopend of beschadigd is.
Injectieflacon met poeder en 2 ml oplosmiddel, bevestigd op BAXJECT III.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SAMENSTELLING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 250

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

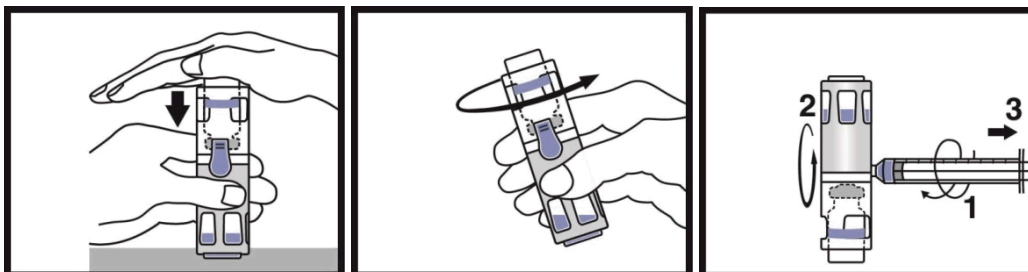
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 250

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 500 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 500 IE octocog alfa, ongeveer 250 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 500 IE octocog alfa, 1 injectieflacon met 2 ml gesteriliseerd water voor
injecties, 1 BAXJECT II.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/008

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 500 ie, poeder voor oplossing voor injectie
octocog alfa
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 IE octocog alfa

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 500 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 500 IE octocog alfa, ongeveer 250 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 500 IE octocog alfa en 1 injectieflacon met 2 ml gesteriliseerd water voor
injecties en hulpmiddel voor injecties BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/018

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
Niet gebruiken indien de verpakking geopend of beschadigd is.
Injectieflacon met poeder en 2 ml oplosmiddel, bevestigd op BAXJECT III.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SAMENSTELLING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 500

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

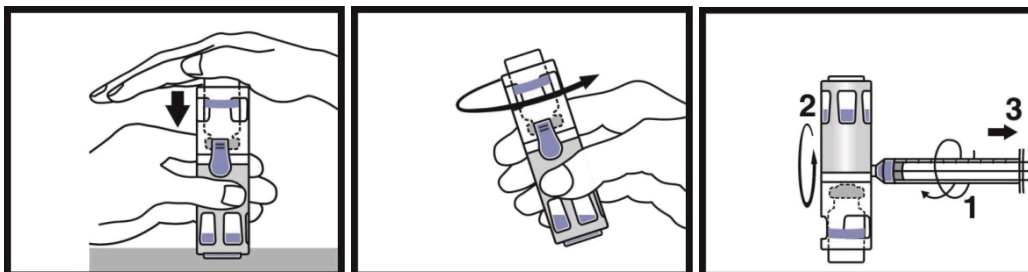
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 500

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1000 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1000 IE octocog alfa, ongeveer 500 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 1000 IE octocog alfa, 1 injectieflacon met 2 ml gesteriliseerd water voor
injecties, 1 BAXJECT II.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/009

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 1000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 1000 ie, poeder voor oplossing voor injectie
octocog alfa
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1000 IE octocog alfa

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1000 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1000 IE octocog alfa, ongeveer 500 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 1000 IE octocog alfa en 1 injectieflacon met 2 ml gesteriliseerd water
voor injecties en hulpmiddel voor injecties BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/019

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 1000

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
Niet gebruiken indien de verpakking geopend of beschadigd is.
Injectieflacon met poeder en 2 ml oplosmiddel, bevestigd op BAXJECT III.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SAMENSTELLING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1000

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

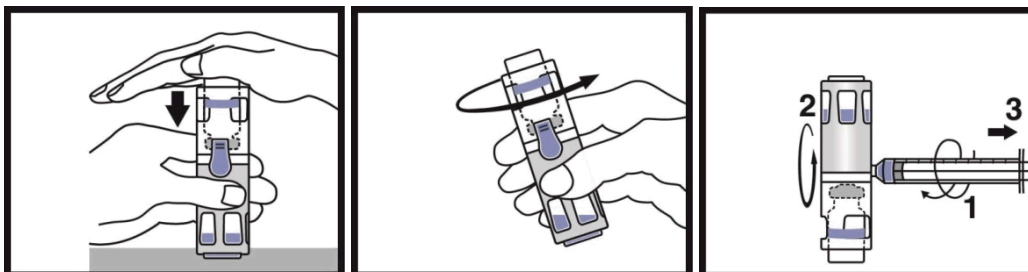
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 1000

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1500 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1500 IE octocog alfa, ongeveer 750 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 1500 IE octocog alfa, 1 injectieflacon met 2 ml gesteriliseerd water voor
injecties, 1 BAXJECT II.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/010

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 1500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 1500 ie, poeder voor oplossing voor injectie
octocog alfa
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Vóór gebruik de bijsluiter lezen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1500 IE octocog alfa

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1500 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1500 IE octocog alfa, ongeveer 750 IE/ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol,
polysorbaat 80, glutathion (gereduceerd).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met 1500 IE octocog alfa en 1 injectieflacon met 2 ml gesteriliseerd water
voor injecties en hulpmiddel voor injecties BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Einde van bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur:
Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum.

Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) gedurende één periode van maximaal 6 maanden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Wenen, Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/271/020

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADVATE 1500

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
octocog alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik, na reconstitutie.
Onmiddellijk of binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.
Niet gebruiken indien de verpakking geopend of beschadigd is.
Injectieflacon met poeder en 2 ml oplosmiddel, bevestigd op BAXJECT III.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET SAMENSTELLING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADVATE 1500

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG

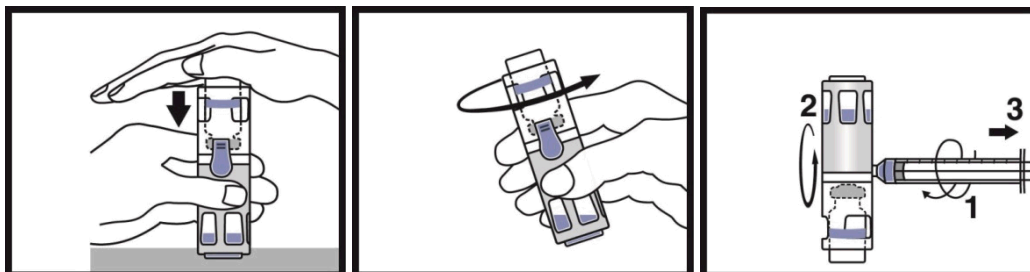
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. OVERIGE



GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET POEDER (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADVATE 1500

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gesteriliseerd water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADVATE 250 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 2000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 3000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ADVATE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u ADVATE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u ADVATE?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ADVATE?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADVATE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ADVATE bevat octocog alfa als werkzaam bestanddeel, een humane stollingsfactor VIII die geproduceerd is met DNA-recombinatietechniek. Factor VIII is noodzakelijk voor het bloed om klonters te vormen en bloedingen te stoppen. Factor VIII ontbreekt of werkt niet goed bij patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII).

ADVATE wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten in alle leeftijdsgroepen met hemofilie A (een aangeboren bloedingsstoornis veroorzaakt door een tekort aan factor VIII).

ADVATE wordt bereid zonder de toevoeging van proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het hele fabricageproces.

2. Wanneer mag u ADVATE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor muizen- of hamsterproteïnen.

Als u hiervan niet zeker bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Vertel uw arts als u reeds behandeld bent met factor VIII-producten, vooral als u remmers ontwikkeld heeft, omdat er een hoger risico kan bestaan dat dit opnieuw gebeurt. Remmers zijn neutraliserende antistoffen tegen factor VIII die de werkzaamheid van ADVATE verminderen om bloedingen te voorkomen of onder controle te houden. De vorming van remmers is een bekende complicatie bij de behandeling van hemofilie A. Als uw bloeding niet onder controle gehouden wordt met ADVATE, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

In zeldzame gevallen is het mogelijk dat u een anafylactische reactie (een hevige, plotselinge allergische reactie) heeft op ADVATE. U moet alert zijn op de vroege verschijnselen van allergische reacties zoals huiduitslag, plaatselijke urticaria, striemen, jeuk over het hele lichaam, opzwellen van lippen en tong, ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen en duizeligheid. Deze verschijnselen kunnen wijzen op een vroege waarschuwing van een anafylactische shock. Tot de verschijnselen van een anafylactische shock kunnen ook extreme duizeligheid, bewustzijnsverlies en zware ademhalingsmoeilijkheden behoren.

Als een van deze verschijnselen optreedt, stop dan onmiddellijk de injectie en neem contact op met uw arts. Ernstige verschijnselen zoals ademhalingsmoeilijkheden en (bijna) flauwvallen vereisen onmiddellijk een spoedbehandeling.

Patiënten die factor VIII-remmers ontwikkelen

De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met ADVATE, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen gelden voor zowel volwassenen als kinderen (vanaf 0 tot 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADVATE nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ADVATE heeft geen invloed op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

ADVATE bevat natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u ADVATE?

De behandeling met ADVATE wordt gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met hemofilie A.

Uw dosis ADVATE wordt door uw arts berekend (in internationale eenheden of IE) op basis van uw toestand en lichaamsgewicht, en wordt bepaald of het product gebruikt wordt voor de preventie of

behandeling van bloedingen. De frequentie van toediening is afhankelijk van hoe goed ADVATE werkt voor u. Doorgaans is de substitutietherapie met ADVATE een levenslange behandeling.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

PREVENTIE VAN BLOEDINGEN

De gebruikelijke dosis octocog alfa bedraagt 20 tot 40 IE per kg lichaamsgewicht, die om de 2 tot 3 dagen toegediend wordt. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen echter regelmatigere injecties of hogere doses noodzakelijk zijn.

BEHANDELING VAN BLOEDINGEN

De dosis octocog alfa wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht en de niveaus van factor VIII-activiteit die bereikt dienen te worden. De vooropgestelde niveaus van factor VIII-activiteit zijn afhankelijk van de ernst en de plaats van de bloeding.

dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor VIII (% ten opzichte van de normale waarde) x 0,5

Als u meent dat de werking van ADVATE ontoereikend is, raadpleeg dan uw arts.

Uw arts voert relevante laboratoriumtests uit om te verzekeren dat u beschikt over voldoende niveaus van factor VIII-activiteit. Vooral wanneer u een zware chirurgische ingreep ondergaat, is dit belangrijk.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor de behandeling van bloeding verschilt de dosis voor kinderen niet van de dosis voor volwassen patiënten. Voor de preventie van bloeding bij kinderen jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen. De toediening van ADVATE bij kinderen (intraveneus) wijkt niet af van de toediening bij volwassenen. Een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is wellicht nodig in geval van frequente infusies van factor VIII-producten.

Hoe wordt ADVATE toegediend

ADVATE wordt doorgaans in een ader (intraveneus) geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. ADVATE kan ook door uzelf of een andere persoon worden toegediend als een injectie, maar alleen nadat een passende training gegeven is. Gedetailleerde instructies voor zelftoediening vindt u aan het einde van deze bijsluiter.

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Volg steeds nauwgezet het advies van uw arts bij het gebruik van ADVATE. Raadpleeg bij twijfel uw arts. Als u meer ADVATE injecteert dan aanbevolen, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga verder met de volgende injectie zoals gepland en volg het advies van uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het gebruik van ADVATE mag niet worden stopgezet zonder vooraf uw arts geraadpleegd te hebben.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In geval van **hevige, plotselinge allergische reacties** (anafylactisch) **moet** de injectie **onmiddellijk worden stopgezet**. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als er bij u een van de volgende vroege verschijnselen van allergische reacties optreedt:

- huiduitslag, plaatselijke urticaria, striemen, jeuk over het hele lichaam;
- opzwellen van lippen en tong;
- ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst;
- algemeen gevoel van onbehagen;
- duizeligheid en bewustzijnsverlies.

Ernstige verschijnselen zoals ademhalingsmoeilijkheden en (bijna) flauwvallen vereisen onmiddellijk een spoedbehandeling.

Bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII, vormen zich zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 personen) remmende antistoffen (zie rubriek 2), maar bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), komt dit slechts soms voor (bij minder dan 1 op de 100 personen). Indien het gebeurt, is het mogelijk dat uw geneesmiddelen of de geneesmiddelen van uw kind niet meer goed werken en dat u of uw kind aanhoudende bloedingen hebben. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bijwerkingen die zeer vaak optreden (bij meer dan 1 op de 10 personen)
het ontstaan van factor VIII-remmers (bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII).

Bijwerkingen die vaak optreden (bij 1 op de 10 personen)
hoofdpijn en koorts.

Bijwerkingen die soms optreden (bij 1 op de 100 personen)
het ontstaan van factor VIII-remmers (bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen)), duizeligheid, griep, flauwvallen, abnormale hartslag, rode jeukende bultjes op de huid, borstongemak, blauwe plek op de injectieplaats, injectieplaatsreactie, jeuk, verhoogd zweten, ongewone smaak in de mond, opvliegingen, migraine, geheugenstoornis, koude rillingen, diarree, misselijkheid, braken, kortademigheid, keelpijn, infectie van de lymfvaten, wit worden van de huid, oogontsteking, huiduitslag, overmatig zweten, opzwellen van voeten en benen, verminderd aantal rode bloedcellen, toename van een soort witte bloedcellen (monocyten), en pijn in de bovenbuik of onderborst.

Als gevolg van chirurgische ingrepen
infectie als gevolg van de katheter, verminderde rodebloedcellentelling, opzwellen van ledematen en gewrichten, langdurige bloeding na verwijdering van de uitloop, verlaagd niveau van factor VIII-activiteit en postoperatieve blauwe plekken.

Als gevolg van instrumenten voor veneuze toegang (CVAD)
infectie als gevolg van de katheter, systemische infectie en lokale bloedklonten bij de katheterlocatie.

Bijwerkingen met onbekende frequentie (frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)
mogelijk levensbedreigende reacties (anafylaxie) en andere allergische reacties (overgevoeligheid), algemene aandoeningen (moeheid, gebrek aan energie).

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen
Behalve de vorming van remmers bij niet eerder behandelde pediatrie patiënten, en kathetergerelateerde complicaties, zijn in het klinisch onderzoek geen leeftijdgebonden verschillen in bijwerkingen waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het

ationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u ADVATE?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag de injectieflacon met poeder gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). In dit geval is de uiterste houdbaarheidsdatum het eind van de periode van 6 maanden of de uiterste houdbaarheidsdatum vermeld op de injectieflacon, welke van de twee het eerst verstreken is. Noteer het eind van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur op de buitenverpakking van het product. Na bewaring bij kamertemperatuur mag het product niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Dit product is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing dient op de aangewezen manier te worden vernietigd.

Het product onmiddellijk gebruiken zodra het poeder volledig opgelost is.

De oplossing niet in de koelkast bewaren na bereiding.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is octocog alfa (humane stollingsfactor VIII, geproduceerd met DNA-recombinatietechniek). Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 250, 500, 1000, 1500, 2000 of 3000 IE octocog alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol, polysorbaat 80 en glutathion (gereduceerd).

Injectieflacon met oplosmiddel: 5 ml gesteriliseerd water voor injecties

Hoe ziet ADVATE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADVATE is een broos poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos en bevat het geen vreemde deeltjes.

Elke verpakking bevat ook een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Takeda Manufacturing Austria AG,
Industriestrasse 67,
A-1221 Wenen,

Oostenrijk
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Fabrikanten

Baxalta Belgium Manufacturing SA,
Boulevard René Branquart 80,
B-7860 Lessines,
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

medinfoEMEA@takeda.com

medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).


Instructies voor bereiding en toediening

Een aseptische techniek is vereist tijdens de bereiding van de oplossing en de toediening.

Gebruik voor de bereiding van de oplossing uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie die beide bij elke verpakking met ADVATE bijgeleverd zijn. ADVATE mag niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen worden gemengd.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt.

INSTRUCTIES VOOR RECONSTITUTIE

- Niet gebruiken na de vervaldatum die staat vermeld op de etiketten en buitenverpakking.
- Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont, zoals aangegeven door het volgende symbool: .

- De oplossing niet in de koelkast bewaren na bereiding.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).
 8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a

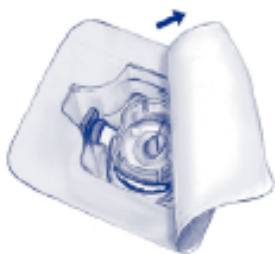


Fig. b



Fig. c



INSTRUCTIES VOOR INJECTIE

Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.

Belangrijke opmerking

- De injectie niet proberen uit te voeren zonder eerst een specifieke training van uw arts of verpleegkundige gekregen te hebben.
 - De bereide oplossing vóór toediening controleren op de aanwezigheid van deeltjes en een mogelijke verkleuring (de oplossing moet helder en kleurloos zijn en mag geen vreemde deeltjes bevatten).
ADVATE niet gebruiken indien de oplossing niet helemaal helder is of niet volledig opgelost is.
1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II (Fig. d).
 2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Fig. E).
 3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II.

4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit en injecteer de gereconstitueerde oplossing in een ader. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart (zie rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”).
5. Vernietig alle ongebruikte oplossing op de aangewezen manier.

Fig. d

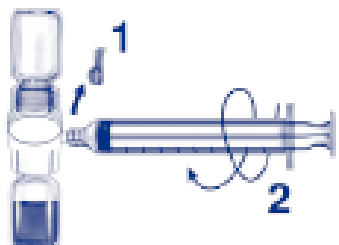
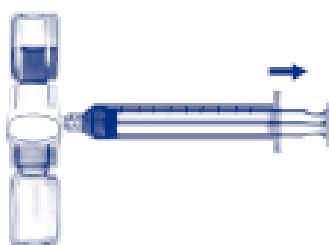


Fig. e



De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Behandeling op aanvraag

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i>	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor

Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
<p>Met inbegrip van tandextracties.</p> <p><i>Zware ingrepen</i></p>	<p>80 – 100 (pre- en postoperatief)</p>	<p>patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.</p> <p>Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.</p>

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADVATE 250 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 2000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 3000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ADVATE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u ADVATE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u ADVATE?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ADVATE?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADVATE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ADVATE bevat octocog alfa als werkzaam bestanddeel, een humane stollingsfactor VIII die geproduceerd is met DNA-recombinatietechniek. Factor VIII is noodzakelijk voor het bloed om klonters te vormen en bloedingen te stoppen. Factor VIII ontbreekt of werkt niet goed bij patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII).

ADVATE wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten in alle leeftijdsgroepen met hemofilie A (een aangeboren bloedingsstoornis veroorzaakt door een tekort aan factor VIII).

ADVATE wordt bereid zonder de toevoeging van proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het hele fabricageproces.

2. Wanneer mag u ADVATE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor muizen- of hamsterproteïnen.

Als u hiervan niet zeker bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Vertel uw arts als u reeds behandeld bent met factor VIII-producten, vooral als u remmers ontwikkeld heeft, omdat er een hoger risico kan bestaan dat dit opnieuw gebeurt. Remmers zijn neutraliserende antistoffen tegen factor VIII die de werkzaamheid van ADVATE verminderen om bloedingen te voorkomen of onder controle te houden. De vorming van remmers is een bekende complicatie bij de behandeling van hemofilie A. Als uw bloeding niet onder controle gehouden wordt met ADVATE, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

In zeldzame gevallen is het mogelijk dat u een anafylactische reactie (een hevige, plotselinge allergische reactie) heeft op ADVATE. U moet alert zijn op de vroege verschijnselen van allergische reacties zoals huiduitslag, plaatselijke urticaria, striemen, jeuk over het hele lichaam, opzwellen van lippen en tong, ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen en duizeligheid. Deze verschijnselen kunnen wijzen op een vroege waarschuwing van een anafylactische shock. Tot de verschijnselen van een anafylactische shock kunnen ook extreme duizeligheid, bewustzijnsverlies en zware ademhalingsmoeilijkheden behoren.

Als een van deze verschijnselen optreedt, stop dan onmiddellijk de injectie en neem contact op met uw arts. Ernstige verschijnselen zoals ademhalingsmoeilijkheden en (bijna) flauwvallen vereisen onmiddellijk een spoedbehandeling.

Patiënten die factor VIII-remmers ontwikkelen

De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met ADVATE, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen gelden voor zowel volwassenen als kinderen (vanaf 0 tot 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADVATE nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ADVATE heeft geen invloed op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

ADVATE bevat natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u ADVATE?

De behandeling met ADVATE wordt gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met hemofilie A.

Uw dosis ADVATE wordt door uw arts berekend (in internationale eenheden of IE) op basis van uw toestand en lichaamsgewicht, en wordt bepaald of het product gebruikt wordt voor de preventie of

behandeling van bloedingen. De frequentie van toediening is afhankelijk van hoe goed ADVATE werkt voor u. Doorgaans is de substitutietherapie met ADVATE een levenslange behandeling.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

PREVENTIE VAN BLOEDINGEN

De gebruikelijke dosis octocog alfa bedraagt 20 tot 40 IE per kg lichaamsgewicht, die om de 2 tot 3 dagen toegediend wordt. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen echter regelmatigere injecties of hogere doses noodzakelijk zijn.

BEHANDELING VAN BLOEDINGEN

De dosis octocog alfa wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht en de niveaus van factor VIII-activiteit die bereikt dienen te worden. De vooropgestelde niveaus van factor VIII-activiteit zijn afhankelijk van de ernst en de plaats van de bloeding.

dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor VIII (% ten opzichte van de normale waarde) x 0,5

Als u meent dat de werking van ADVATE ontoereikend is, raadpleeg dan uw arts.

Uw arts voert relevante laboratoriumtests uit om te verzekeren dat u beschikt over voldoende niveaus van factor VIII-activiteit. Vooral wanneer u een zware chirurgische ingreep ondergaat, is dit belangrijk.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor de behandeling van bloeding verschilt de dosis voor kinderen niet van de dosis voor volwassen patiënten. Voor de preventie van bloeding bij kinderen jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen. De toediening van ADVATE bij kinderen (intraveneus) wijkt niet af van de toediening bij volwassenen. Een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is wellicht nodig in geval van frequente infusies van factor VIII-producten.

Hoe wordt ADVATE toegediend

ADVATE wordt doorgaans in een ader (intraveneus) geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. ADVATE kan ook door uzelf of een andere persoon worden toegediend als een injectie, maar alleen nadat een passende training gegeven is. Gedetailleerde instructies voor zelftoediening vindt u aan het einde van deze bijsluiter.

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Volg steeds nauwgezet het advies van uw arts bij het gebruik van ADVATE. Raadpleeg bij twijfel uw arts. Als u meer ADVATE injecteert dan aanbevolen, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga verder met de volgende injectie zoals gepland en volg het advies van uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het gebruik van ADVATE mag niet worden stopgezet zonder vooraf uw arts geraadpleegd te hebben.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In geval van **hevige, plotselinge allergische reacties** (anafylactisch) **moet** de injectie **onmiddellijk worden stopgezet**. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als er bij u een van de volgende vroege verschijnselen van allergische reacties optreedt:

- huiduitslag, plaatselijke urticaria, striemen, jeuk over het hele lichaam;
- opzwellen van lippen en tong;
- ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst;
- algemeen gevoel van onbehagen;
- duizeligheid en bewustzijnsverlies.

Ernstige verschijnselen zoals ademhalingsmoeilijkheden en (bijna) flauwvallen vereisen onmiddellijk een spoedbehandeling.

Bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII, vormen zich zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 personen) remmende antistoffen (zie rubriek 2), maar bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), komt dit slechts soms voor (bij minder dan 1 op de 100 personen). Indien het gebeurt, is het mogelijk dat uw geneesmiddelen of de geneesmiddelen van uw kind niet meer goed werken en dat u of uw kind aanhoudende bloedingen hebben. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bijwerkingen die zeer vaak optreden (bij meer dan 1 op de 10 personen)
het ontstaan van factor VIII-remmers (bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII).

Bijwerkingen die vaak optreden (bij 1 op de 10 personen)
hoofdpijn en koorts.

Bijwerkingen die soms optreden (bij 1 op de 100 personen)
het ontstaan van factor VIII-remmers (bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen)), duizeligheid, griep, flauwvallen, abnormale hartslag, rode jeukende bultjes op de huid, borstongemak, blauwe plek op de injectieplaats, injectieplaatsreactie, jeuk, verhoogd zweten, ongewone smaak in de mond, opvliegingen, migraine, geheugenstoornis, koude rillingen, diarree, misselijkheid, braken, kortademigheid, keelpijn, infectie van de lymfvaten, wit worden van de huid, oogontsteking, huiduitslag, overmatig zweten, opzwellen van voeten en benen, verminderd aantal rode bloedcellen, toename van een soort witte bloedcellen (monocyten), en pijn in de bovenbuik of onderborst.

Als gevolg van chirurgische ingrepen
infectie als gevolg van de katheter, verminderde rodebloedcellentelling, opzwellen van ledematen en gewrichten, langdurige bloeding na verwijdering van de uitloop, verlaagd niveau van factor VIII-activiteit en postoperatieve blauwe plekken.

Als gevolg van instrumenten voor veneuze toegang (CVAD)
infectie als gevolg van de katheter, systemische infectie en lokale bloedklonten bij de katheterlocatie.

Bijwerkingen met onbekende frequentie (frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)
mogelijk levensbedreigende reacties (anafylaxie) en andere allergische reacties (overgevoeligheid), algemene aandoeningen (moeheid, gebrek aan energie).

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen
Behalve de vorming van remmers bij niet eerder behandelde pediatrische patiënten, en kathetergerelateerde complicaties, zijn in het klinisch onderzoek geen leeftijdgebonden verschillen in bijwerkingen waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het

ationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u ADVATE?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag de blisterverpakking met het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). In dit geval is de uiterste houdbaarheidsdatum het eind van de periode van 6 maanden of de uiterste houdbaarheidsdatum vermeld op de blisterverpakking, welke van de twee het eerst verstreken is. Noteer het eind van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur op de buitenverpakking van het product. Na bewaring bij kamertemperatuur mag het product niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

De blisterverpakking met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Dit product is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing dient op de aangewezen manier te worden vernietigd.

Het product onmiddellijk gebruiken zodra het poeder volledig opgelost is.

De oplossing niet in de koelkast bewaren na bereiding.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is octocog alfa (humane stollingsfactor VIII, geproduceerd met DNA-recombinatietechniek). Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 250, 500, 1000, 1500, 2000 of 3000 IE octocog alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol, polysorbaat 80 en glutathion (gereduceerd).

Injectieflacon met oplosmiddel: 5 ml gesteriliseerd water voor injecties

Hoe ziet ADVATE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADVATE is een broos poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos en bevat het geen vreemde deeltjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Takeda Manufacturing Austria AG,
Industriestrasse 67,
A-1221 Wenen,
Oostenrijk

Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Fabrikanten

Baxalta Belgium Manufacturing SA,
Boulevard René Branquart 80,
B-7860 Lessines,
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Instructies voor bereiding en toediening

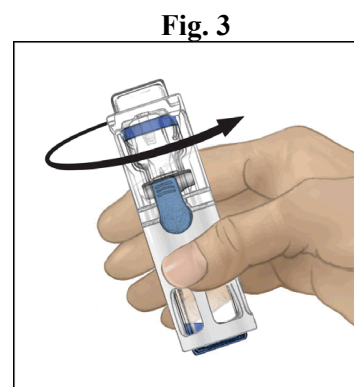
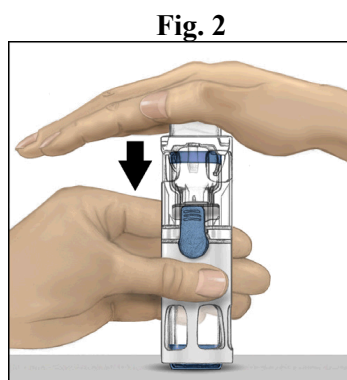
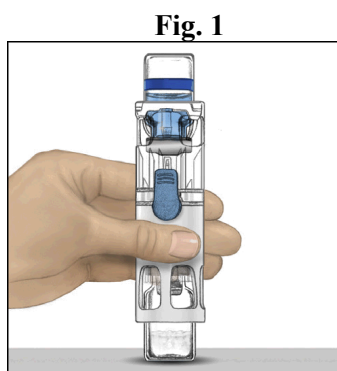
ADVATE mag niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen worden gemengd.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt.

INSTRUCTIES VOOR RECONSTITUTIE

- Niet gebruiken na de vervaldatum die staat vermeld op de etiketten en buitenverpakking.
 - Niet gebruiken als de dop op de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.
 - De oplossing niet in de koelkast bewaren na bereiding.
1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
 2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.

3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.



INSTRUCTIES VOOR INJECTIE

Voor de toediening is een aseptische techniek vereist.

Voor de toediening moet een luerlocksprit worden gebruikt.

Belangrijke opmerking

- De injectie niet proberen uit te voeren zonder eerst een specifieke training van uw arts of verpleegkundige gekregen te hebben.
 - De bereide oplossing vóór toediening controleren op de aanwezigheid van deeltjes en een mogelijke verkleuring (de oplossing moet helder en kleurloos zijn en mag geen vreemde deeltjes bevatten).
ADVATE niet gebruiken indien de oplossing niet helemaal helder is of niet volledig opgelost is.
1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT III.
 2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
 3. Koppel de spuit los van de BAXJECT III.
 4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit en injecteer de gereconstitueerde oplossing in een ader. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart (zie rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”).
 5. Vernietig alle ongebruikte oplossing op de aangewezen manier.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Behandeling op aanvraag

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADVATE 250 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ADVATE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u ADVATE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u ADVATE?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ADVATE?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADVATE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ADVATE bevat octocog alfa als werkzaam bestanddeel, een humane stollingsfactor VIII die geproduceerd is met DNA-recombinatietechniek. Factor VIII is noodzakelijk voor het bloed om klonters te vormen en bloedingen te stoppen. Factor VIII ontbreekt of werkt niet goed bij patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII).

ADVATE wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten in alle leeftijdsgroepen met hemofilie A (een aangeboren bloedingsstoornis veroorzaakt door een tekort aan factor VIII).

ADVATE wordt bereid zonder de toevoeging van proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het hele fabricageproces.

2. Wanneer mag u ADVATE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor muizen- of hamsterproteïnen.

Als u hiervan niet zeker bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Vertel uw arts als u reeds behandeld bent met factor VIII-producten, vooral als u remmers ontwikkeld heeft, omdat er een hoger risico kan bestaan dat dit opnieuw gebeurt. Remmers zijn neutraliserende antistoffen tegen factor VIII die de

werkzaamheid van ADVATE verminderen om bloedingen te voorkomen of onder controle te houden. De vorming van remmers is een bekende complicatie bij de behandeling van hemofilie A. Als uw bloeding niet onder controle gehouden wordt met ADVATE, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

In zeldzame gevallen is het mogelijk dat u een anafylactische reactie (een hevige, plotselinge allergische reactie) heeft op ADVATE. U moet alert zijn op de vroege verschijnselen van allergische reacties zoals huiduitslag, plaatselijke urticaria, striemen, jeuk over het hele lichaam, opzwellen van lippen en tong, ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen en duizeligheid. Deze verschijnselen kunnen wijzen op een vroege waarschuwing van een anafylactische shock. Tot de verschijnselen van een anafylactische shock kunnen ook extreme duizeligheid, bewustzijnsverlies en zware ademhalingsmoeilijkheden behoren.

Als een van deze verschijnselen optreedt, stop dan onmiddellijk de injectie en neem contact op met uw arts. Ernstige verschijnselen zoals ademhalingsmoeilijkheden en (bijna) flauwvallen vereisen onmiddellijk een spoedbehandeling.

Patiënten die factor VIII-remmers ontwikkelen

De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met ADVATE, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen gelden voor zowel volwassenen als kinderen (vanaf 0 tot 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADVATE nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ADVATE heeft geen invloed op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

ADVATE bevat natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Verkeerde toediening van ADVATE

Verkeerde toediening (injectie in de slagader of buiten de ader) moet worden vermeden omdat zich lichte, kortdurende reacties op de injectieplaats kunnen voordoen, zoals blauwe plekken en roodheid.

3. Hoe gebruikt u ADVATE?

De behandeling met ADVATE wordt gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met hemofilie A.

Uw dosis ADVATE wordt door uw arts berekend (in internationale eenheden of IE) op basis van uw toestand en lichaamsgewicht, en wordt bepaald of het product gebruikt wordt voor de preventie of

behandeling van bloedingen. De frequentie van toediening is afhankelijk van hoe goed ADVATE werkt voor u. Doorgaans is de substitutietherapie met ADVATE een levenslange behandeling.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

PREVENTIE VAN BLOEDINGEN

De gebruikelijke dosis octocog alfa bedraagt 20 tot 40 IE per kg lichaamsgewicht, die om de 2 tot 3 dagen toegediend wordt. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen echter regelmatigere injecties of hogere doses noodzakelijk zijn.

BEHANDELING VAN BLOEDINGEN

De dosis octocog alfa wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht en de niveaus van factor VIII-activiteit die bereikt dienen te worden. De vooropgestelde niveaus van factor VIII-activiteit zijn afhankelijk van de ernst en de plaats van de bloeding.

dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor VIII (% ten opzichte van de normale waarde) x 0,5

Als u meent dat de werking van ADVATE ontoereikend is, raadpleeg dan uw arts.

Uw arts voert relevante laboratoriumtests uit om te verzekeren dat u beschikt over voldoende niveaus van factor VIII-activiteit. Vooral wanneer u een zware chirurgische ingreep ondergaat, is dit belangrijk.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor de behandeling van bloeding verschilt de dosis voor kinderen niet van de dosis voor volwassen patiënten. Voor de preventie van bloeding bij kinderen jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen. De toediening van ADVATE bij kinderen (intraveneus) wijkt niet af van de toediening bij volwassenen. Een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is wellicht nodig in geval van frequente infusies van factor VIII-producten.

Vanwege de daling van het injectievolume van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml oplosmiddel, is er in geval van overgevoelighedsreacties tijdens de injectie minder tijd om te reageren. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij injectie van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml oplosmiddel, vooral bij kinderen.

Hoe wordt ADVATE toegediend

ADVATE wordt doorgaans in een ader (intraveneus) geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. ADVATE kan ook door uzelf of een andere persoon worden toegediend als een injectie, maar alleen nadat een passende training gegeven is. Gedetailleerde instructies voor zelftoediening vindt u aan het einde van deze bijsluiter.

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Volg steeds nauwgezet het advies van uw arts bij het gebruik van ADVATE. Raadpleeg bij twijfel uw arts. Als u meer ADVATE injecteert dan aanbevolen, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga verder met de volgende injectie zoals gepland en volg het advies van uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het gebruik van ADVATE mag niet worden stopgezet zonder vooraf uw arts geraadpleegd te hebben.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In geval van **hevige, plotselinge allergische reacties** (anafylactisch) **moet** de injectie **onmiddellijk worden stopgezet**. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als er bij u een van de volgende vroege verschijnselen van allergische reacties optreedt:

- huiduitslag, plaatselijke urticaria, striemen, jeuk over het hele lichaam;
- opzwellen van lippen en tong;
- ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst;
- algemeen gevoel van onbehagen;
- duizeligheid en bewustzijnsverlies.

Ernstige verschijnselen zoals ademhalingsmoeilijkheden en (bijna) flauwvallen vereisen onmiddellijk een spoedbehandeling.

Bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII, vormen zich zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 personen) remmende antistoffen (zie rubriek 2), maar bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), komt dit slechts soms voor (bij minder dan 1 op de 100 personen). Indien het gebeurt, is het mogelijk dat uw geneesmiddelen of de geneesmiddelen van uw kind niet meer goed werken en dat u of uw kind aanhoudende bloedingen hebben. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bijwerkingen die zeer vaak optreden (bij meer dan 1 op de 10 personen)

het ontstaan van factor VIII-remmers (bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII).

Bijwerkingen die vaak optreden (bij 1 op de 10 personen)

hoofdpijn en koorts.

Bijwerkingen die soms optreden (bij 1 op de 100 personen)

het ontstaan van factor VIII-remmers (bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen)), duizeligheid, griep, flauwvallen, abnormale hartslag, rode jeukende bultjes op de huid, borstongemak, blauwe plek op de injectieplaats, injectieplaatsreactie, jeuk, verhoogd zweten, ongewone smaak in de mond, opvliegingen, migraine, geheugenstoornis, koude rillingen, diarree, misselijkheid, braken, kortademigheid, keelpijn, infectie van de lymfvaten, wit worden van de huid, oogontsteking, huiduitslag, overmatig zweten, opzwellen van voeten en benen, verminderd aantal rode bloedcellen, toename van een soort witte bloedcellen (monocyten), en pijn in de bovenbuik of onderborst.

Als gevolg van chirurgische ingrepen

infectie als gevolg van de katheter, verminderde rodebloedcellentelling, opzwellen van ledematen en gewrichten, langdurige bloeding na verwijdering van de uitloop, verlaagd niveau van factor VIII-activiteit en postoperatieve blauwe plekken.

Als gevolg van instrumenten voor veneuze toegang (CVAD)

infectie als gevolg van de katheter, systemische infectie en lokale bloedklonten bij de katheterlocatie.

Bijwerkingen met onbekende frequentie (frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

mogelijk levensbedreigende reacties (anafylaxie) en andere allergische reacties (overgevoeligheid), algemene aandoeningen (moetheid, gebrek aan energie).

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

Behalve de vorming van remmers bij niet eerder behandelde pediatrische patiënten, en kathetergerelateerde complicaties, zijn in het klinisch onderzoek geen leeftijdgebonden verschillen in bijwerkingen waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u ADVATE?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag de injectieflacon met poeder gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). In dit geval is de uiterste houdbaarheidsdatum het eind van de periode van 6 maanden of de uiterste houdbaarheidsdatum vermeld op de injectieflacon, welke van de twee het eerst verstreken is. Noteer het eind van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur op de buitenverpakking van het product. Na bewaring bij kamertemperatuur mag het product niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Dit product is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing dient op de aangewezen manier te worden vernietigd.

Het product onmiddellijk gebruiken zodra het poeder volledig opgelost is.

De oplossing niet in de koelkast bewaren na bereiding.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is octocog alfa (humane stollingsfactor VIII, geproduceerd met DNA-recombinatietechniek). Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 250, 500, 1000 of 1500 IE octocog alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol, polysorbaat 80 en glutathion (gereduceerd).

Injectieflacon met oplosmiddel: 2 ml gesteriliseerd water voor injecties

Hoe ziet ADVATE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADVATE is een bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos en bevat het geen vreemde deeltjes.
Elke verpakking bevat ook een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Takeda Manufacturing Austria AG,
Industriestrasse 67,
A-1221 Wenen,
Oostenrijk
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Fabrikanten

Baxalta Belgium Manufacturing SA,
Boulevard René Branquart 80,
B-7860 Lessines,
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Instructies voor bereiding en toediening

Een aseptische techniek is vereist tijdens de bereiding van de oplossing en de toediening.

Gebruik voor de bereiding van de oplossing uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie die beide bij elke verpakking met ADVATE bijgeleverd zijn. ADVATE mag niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen worden gemengd.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt.

INSTRUCTIES VOOR RECONSTITUTIE


- Niet gebruiken na de vervaldatum die staat vermeld op de etiketten en buitenverpakking.
 - Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont, zoals aangegeven door het volgende symbool: .
 - De oplossing niet in de koelkast bewaren na bereiding.
1. Indien het product nog steeds in de koelkast bewaard wordt, neem dan zowel de injectieflacon met ADVATE-poeder als de injectieflacon met oplosmiddel uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) komen.
 2. Was uw handen grondig met zeep en warm water.
 3. Verwijder het kapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel.
 4. Reinig de stoppen met de alcoholdoekjes. Plaats de injectieflacons op een vlakke en propere ondergrond.
 5. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de binnenzijde aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II te openen (Fig. A). Neem de BAXJECT II niet uit de verpakking. Niet gebruiken indien de BAXJECT II, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
 6. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel. Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II (Fig. B). Laat het blauwe kapje op de BAXJECT II zitten.
 7. Gebruik voor de reconstitutie uitsluitend het gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel die beide bij het product bijgeleverd zijn. De BAXJECT II is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de witte plastic spike door de stop van de injectieflacon met het ADVATE-poeder. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het ADVATE-poeder (Fig. C).
 8. Zwenk voorzichtig de injectieflacon tot alle materiaal opgelost is. Controleer of het ADVATE-poeder volledig opgelost is. Indien dat niet het geval is, kan niet de volledige gereconstitueerde oplossing de filter van het hulpmiddel passeren. Het product lost snel op (doorgaans na minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder en kleurloos zijn en mag het geen vreemde deeltjes bevatten.

Fig. a

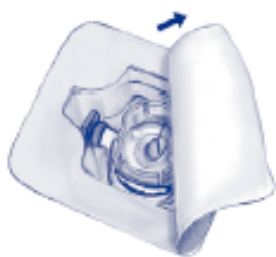


Fig. b

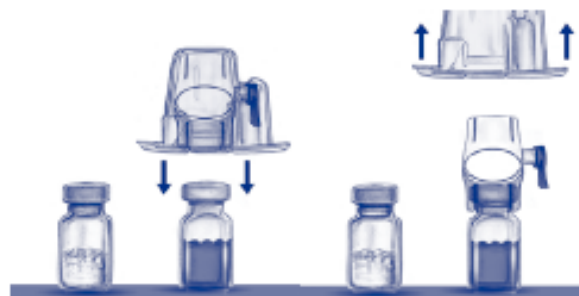


Fig. c



INSTRUCTIES VOOR INJECTIE

Voor de toediening moet een luerlockspuit worden gebruikt.

Belangrijke opmerking

- De injectie niet proberen uit te voeren zonder eerst een specifieke training van uw arts of verpleegkundige gekregen te hebben.

- De bereide oplossing vóór toediening controleren op de aanwezigheid van deeltjes en een mogelijke verkleuring (de oplossing moet helder en kleurloos zijn en mag geen vreemde deeltjes bevatten).
ADVATE niet gebruiken indien de oplossing niet helemaal helder is of niet volledig opgelost is.
1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT II. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT II (Fig. d).
 2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Fig. E).
 3. Koppel de spuit los van de BAXJECT II.
 4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit en injecteer de gereconstitueerde oplossing in een ader. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart (zie rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”).
 5. Vernietig alle ongebruikte oplossing op de aangewezen manier.

Fig. d

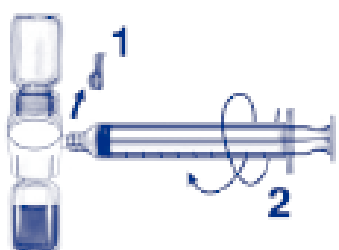
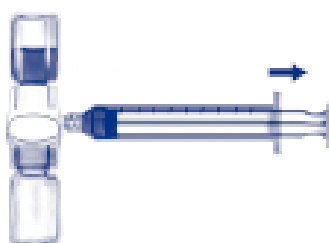


Fig. e



De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Behandeling op aanvraag

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer,

Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is. Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep <i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties. <i>Zware ingrepen</i>	30 – 60 80 – 100 (pre- en postoperatief)	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond. Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADVATE 250 ie, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADVATE 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

octocog alfa (recombinante humane stollingsfactor VIII)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ADVATE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u ADVATE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u ADVATE?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ADVATE?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADVATE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ADVATE bevat octocog alfa als werkzaam bestanddeel, een humane stollingsfactor VIII die geproduceerd is met DNA-recombinatietechniek. Factor VIII is noodzakelijk voor het bloed om klonters te vormen en bloedingen te stoppen. Factor VIII ontbreekt of werkt niet goed bij patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII).

ADVATE wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten in alle leeftijdsgroepen met hemofilie A (een aangeboren bloedingsstoornis veroorzaakt door een tekort aan factor VIII).

ADVATE wordt bereid zonder de toevoeging van proteïnen, afgeleid van mensen of dieren, in het hele fabricageproces.

2. Wanneer mag u ADVATE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor muizen- of hamsterproteïnen.

Als u hiervan niet zeker bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Vertel uw arts als u reeds behandeld bent met factor VIII-producten, vooral als u remmers ontwikkeld heeft, omdat er een hoger risico kan bestaan dat dit opnieuw gebeurt. Remmers zijn neutraliserende antistoffen tegen factor VIII die de

werkzaamheid van ADVATE verminderen om bloedingen te voorkomen of onder controle te houden. De vorming van remmers is een bekende complicatie bij de behandeling van hemofilie A. Als uw bloeding niet onder controle gehouden wordt met ADVATE, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

In zeldzame gevallen is het mogelijk dat u een anafylactische reactie (een hevige, plotselinge allergische reactie) heeft op ADVATE. U moet alert zijn op de vroege verschijnselen van allergische reacties zoals huiduitslag, plaatselijke urticaria, striemen, jeuk over het hele lichaam, opzwellen van lippen en tong, ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen en duizeligheid. Deze verschijnselen kunnen wijzen op een vroege waarschuwing van een anafylactische shock. Tot de verschijnselen van een anafylactische shock kunnen ook extreme duizeligheid, bewustzijnsverlies en zware ademhalingsmoeilijkheden behoren.

Als een van deze verschijnselen optreedt, stop dan onmiddellijk de injectie en neem contact op met uw arts. Ernstige verschijnselen zoals ademhalingsmoeilijkheden en (bijna) flauwvallen vereisen onmiddellijk een spoedbehandeling.

Patiënten die factor VIII-remmers ontwikkelen

De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met ADVATE, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen gelden voor zowel volwassenen als kinderen (vanaf 0 tot 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADVATE nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ADVATE heeft geen invloed op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

ADVATE bevat natrium

Dit middel bevat 10 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Verkeerde toediening van ADVATE

Verkeerde toediening (injectie in de slagader of buiten de ader) moet worden vermeden omdat zich lichte, kortdurende reacties op de injectieplaats kunnen voordoen, zoals blauwe plekken en roodheid.

3. Hoe gebruikt u ADVATE?

De behandeling met ADVATE wordt gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met hemofilie A.

Uw dosis ADVATE wordt door uw arts berekend (in internationale eenheden of IE) op basis van uw toestand en lichaamsgewicht, en wordt bepaald of het product gebruikt wordt voor de preventie of

behandeling van bloedingen. De frequentie van toediening is afhankelijk van hoe goed ADVATE werkt voor u. Doorgaans is de substitutietherapie met ADVATE een levenslange behandeling.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

PREVENTIE VAN BLOEDINGEN

De gebruikelijke dosis octocog alfa bedraagt 20 tot 40 IE per kg lichaamsgewicht, die om de 2 tot 3 dagen toegediend wordt. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kunnen echter regelmatigere injecties of hogere doses noodzakelijk zijn.

BEHANDELING VAN BLOEDINGEN

De dosis octocog alfa wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht en de niveaus van factor VIII-activiteit die bereikt dienen te worden. De vooropgestelde niveaus van factor VIII-activiteit zijn afhankelijk van de ernst en de plaats van de bloeding.

dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor VIII (% ten opzichte van de normale waarde) x 0,5

Als u meent dat de werking van ADVATE ontoereikend is, raadpleeg dan uw arts.

Uw arts voert relevante laboratoriumtests uit om te verzekeren dat u beschikt over voldoende niveaus van factor VIII-activiteit. Vooral wanneer u een zware chirurgische ingreep ondergaat, is dit belangrijk.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor de behandeling van bloeding verschilt de dosis voor kinderen niet van de dosis voor volwassen patiënten. Voor de preventie van bloeding bij kinderen jonger dan 6 jaar worden doses van 20 tot 50 IE per kilo lichaamsgewicht 3 tot 4 maal per week aanbevolen. De toediening van ADVATE bij kinderen (intraveneus) wijkt niet af van de toediening bij volwassenen. Een instrument voor veneuze toegang (CVAD) is wellicht nodig in geval van frequente infusies van factor VIII-producten.

Vanwege de daling van het injectievolume van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml oplosmiddel, is er in geval van overgevoeligheidsreacties tijdens de injectie minder tijd om te reageren. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij injectie van ADVATE gereconstitueerd met 2 ml oplosmiddel, vooral bij kinderen.

Hoe wordt ADVATE toegediend

ADVATE wordt doorgaans in een ader (intraveneus) geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. ADVATE kan ook door uzelf of een andere persoon worden toegediend als een injectie, maar alleen nadat een passende training gegeven is. Gedetailleerde instructies voor zelftoediening vindt u aan het einde van deze bijsluiter.

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Volg steeds nauwgezet het advies van uw arts bij het gebruik van ADVATE. Raadpleeg bij twijfel uw arts. Als u meer ADVATE injecteert dan aanbevolen, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga verder met de volgende injectie zoals gepland en volg het advies van uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het gebruik van ADVATE mag niet worden stopgezet zonder vooraf uw arts geraadpleegd te hebben.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

In geval van **hevige, plotselinge allergische reacties** (anafylactisch) **moet** de injectie **onmiddellijk worden stopgezet**. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als er bij u een van de volgende vroege verschijnselen van allergische reacties optreedt:

- huiduitslag, plaatselijke urticaria, striemen, jeuk over het hele lichaam;
- opzwellen van lippen en tong;
- ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling, gevoel van beklemming op de borst;
- algemeen gevoel van onbehagen;
- duizeligheid en bewustzijnsverlies.

Ernstige verschijnselen zoals ademhalingsmoeilijkheden en (bijna) flauwvallen vereisen onmiddellijk een spoedbehandeling.

Bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII, vormen zich zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 personen) remmende antistoffen (zie rubriek 2), maar bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), komt dit slechts soms voor (bij minder dan 1 op de 100 personen). Indien het gebeurt, is het mogelijk dat uw geneesmiddelen of de geneesmiddelen van uw kind niet meer goed werken en dat u of uw kind aanhoudende bloedingen hebben. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bijwerkingen die zeer vaak optreden (bij meer dan 1 op de 10 personen)

het ontstaan van factor VIII-remmers (bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII).

Bijwerkingen die vaak optreden (bij 1 op de 10 personen)

hoofdpijn en koorts.

Bijwerkingen die soms optreden (bij 1 op de 100 personen)

het ontstaan van factor VIII-remmers (bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen)), duizeligheid, griep, flauwvallen, abnormale hartslag, rode jeukende bultjes op de huid, borstongemak, blauwe plek op de injectieplaats, injectieplaatsreactie, jeuk, verhoogd zweten, ongewone smaak in de mond, opvliegingen, migraine, geheugenstoornis, koude rillingen, diarree, misselijkheid, braken, kortademigheid, keelpijn, infectie van de lymfvaten, wit worden van de huid, oogontsteking, huiduitslag, overmatig zweten, opzwellen van voeten en benen, verminderd aantal rode bloedcellen, toename van een soort witte bloedcellen (monocyten), en pijn in de bovenbuik of onderborst.

Als gevolg van chirurgische ingrepen

infectie als gevolg van de katheter, verminderde rodebloedcellentelling, opzwellen van ledematen en gewrichten, langdurige bloeding na verwijdering van de uitloop, verlaagd niveau van factor VIII-activiteit en postoperatieve blauwe plekken.

Als gevolg van instrumenten voor veneuze toegang (CVAD)

infectie als gevolg van de katheter, systemische infectie en lokale bloedklonten bij de katheterlocatie.

Bijwerkingen met onbekende frequentie (frequentie kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

mogelijk levensbedreigende reacties (anafylaxie) en andere allergische reacties (overgevoeligheid), algemene aandoeningen (moetheid, gebrek aan energie).

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

Behalve de vorming van remmers bij niet eerder behandelde pediatrische patiënten, en kathetergerelateerde complicaties, zijn in het klinisch onderzoek geen leeftijdgebonden verschillen in bijwerkingen waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u ADVATE?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens de houdbaarheidsperiode mag de blisterverpakking met het product gedurende één periode van maximaal 6 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 25°C). In dit geval is de uiterste houdbaarheidsdatum het eind van de periode van 6 maanden of de uiterste houdbaarheidsdatum vermeld op de blisterverpakking, welke van de twee het eerst verstreken is. Noteer het eind van de bewaarperiode van 6 maanden bij kamertemperatuur op de buitenverpakking van het product. Na bewaring bij kamertemperatuur mag het product niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

De blisterverpakking met het product in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Dit product is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing dient op de aangewezen manier te worden vernietigd.

Het product onmiddellijk gebruiken zodra het poeder volledig opgelost is.

De oplossing niet in de koelkast bewaren na bereiding.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is octocog alfa (humane stollingsfactor VIII, geproduceerd met DNA-recombinatietechniek). Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 250, 500, 1000 of 1500 IE octocog alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumchloride, histidine, trehalose, calciumchloride, trometamol, polysorbaat 80 en glutathion (gereduceerd).

Injectieflacon met oplosmiddel: 2 ml gesteriliseerd water voor injecties

Hoe ziet ADVATE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADVATE is een bros poeder met een witte tot vaalwitte kleur.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos en bevat het geen vreemde deeltjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Takeda Manufacturing Austria AG,
Industriestrasse 67,
A-1221 Wenen,
Oostenrijk
Tel: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Fabrikanten

Baxalta Belgium Manufacturing SA,
Boulevard René Branquart 80,
B-7860 Lessines,
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tel. + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

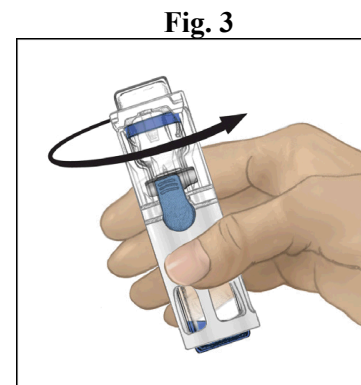
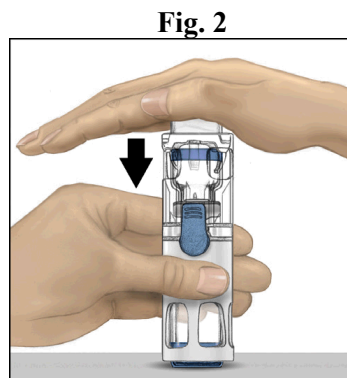
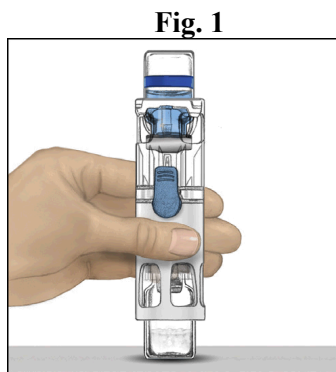
Instructies voor bereiding en toediening

ADVATE mag niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen worden gemengd.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het batchnummer van het product te noteren telkens wanneer ADVATE toegediend wordt.

INSTRUCTIES VOOR RECONSTITUTIE

- Niet gebruiken na de vervaldatum die staat vermeld op de etiketten en buitenverpakking.
 - Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig is verzegeld.
 - De oplossing niet in de koelkast bewaren na bereiding.
1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
 2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
 3. Open de ADVATE-verpakking door de dop te verwijderen. Neem BAXJECT III uit de blisterverpakking.
 4. Leg de ADVATE op een vlakke ondergrond met de injectieflacon met oplosmiddel bovenop (Fig. 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
 5. Houd ADVATE in BAXJECT III met één hand vast en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is gecollabeerd en het oplosmiddel in de ADVATE-injectieflacon stroomt (Fig. 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
 6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat alle materiaal is opgelost. Controleer of de ADVATE-poeder volledig is opgelost omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.



INSTRUCTIES VOOR INJECTIE

Voor de toediening is een aseptische techniek vereist.
Voor de toediening moet een luerlocksprit worden gebruikt.

Belangrijke opmerking

- De injectie niet proberen uit te voeren zonder eerst een specifieke training van uw arts of verpleegkundige gekregen te hebben.
 - De bereide oplossing vóór toediening controleren op de aanwezigheid van deeltjes en een mogelijke verkleuring (de oplossing moet helder en kleurloos zijn en mag geen vreemde deeltjes bevatten).
ADVATE niet gebruiken indien de oplossing niet helemaal helder is of niet volledig opgelost is.
1. Verwijder het blauwe kapje van de BAXJECT III. **Geen lucht opzuigen in de spuit.** Sluit de spuit aan op de BAXJECT III.

2. Draai het systeem om (de injectieflacon met gereconstitueerde oplossing moet zich bovenaan bevinden). Trek de zuiger langzaam achteruit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen.
3. Koppel de spuit los van de BAXJECT III.
4. Bevestig een vleugelnaald op de spuit en injecteer de gereconstitueerde oplossing in een ader. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid van maximaal 10 ml/min die de patiënt als aangenaam ervaart (zie rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”).
5. Vernietig alle ongebruikte oplossing op de aangewezen manier.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Behandeling op aanvraag

In geval van volgende type bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van activiteit in plasma (uitgedrukt in% ten opzichte van de normale waarde of in IE/dl) in de overeenkomstige periode. Onderstaande tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen.

De dosis en de frequentie van toediening moeten per patiënt worden bepaald op basis van de klinische respons. In bepaalde gevallen (zoals de aanwezigheid van een remmer met lage titer) kan de toediening van hogere dan met de formule berekende doses noodzakelijk zijn.

Ernst van de bloeding/Aard van de chirurgische ingreep	Vereist niveau van factor VIII-activiteit (% of IE/dl)	Frequentie van doses (uur)/Therapieduur (dagen)
Bloeding		
Beginnende gewrichtsbloeding, spierbloeding of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn gestild is) of tot genezing van de wond.
Meer uitgebreide gewrichtsbloeding, spierbloeding of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur (8 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) gedurende 3 tot 4 dagen of langer, tot de pijn gestild is en het acute functieverlies verdwenen is.
Levensbedreigende bloedingen.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 12 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de toestand niet langer levensbedreigend is.
Chirurgische ingreep		
<i>Kleine ingrepen</i> Met inbegrip van tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur (12 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar), ten minste 1 dag, tot genezing van de wond.
<i>Zware ingrepen</i>	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur (6 tot 24 uur voor patiënten jonger dan 6 jaar) tot de wond voldoende genezen is. Ga vervolgens verder met de therapie gedurende ten minste 7 bijkomende dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (IE/dl) te houden.