

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokoгу alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 50 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokoгу alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka. Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakiegokolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.

Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

#### Dawkowanie

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:

<b>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</b>		
<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpi ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 - 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 - 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### Sposób podawania

Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.

Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

#### Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).

Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakteriemię i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej

należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

#### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

<b>Tabela 2.</b> Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) <sup>d</sup> Bardzo często (PUN) <sup>d</sup>
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Błądź	Niezbyt często

<b>Tabela 2.</b> Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmoczona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII <sup>b</sup>	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił

zarówno statystycznie znamienne trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwna. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, oprócz wystąpienia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych i powikłań związanych z zastosowaniem cewnika, nie zaobserwowano różnic występowania działań niepożądanych zależnych od wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.  
Kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie



ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co  $72 \pm 6$  godzin,  $n=23$ ) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co  $48 \pm 6$  godzin,  $n=30$ ). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego  $\geq 1\%$ . Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $\leq 2\%$ ). Analizę próbek osocza przeprowadzono w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $< 1\%$ ). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat), młodsze dzieci (od 2 do  $< 5$  lat), starsze dzieci (od 5 do  $< 12$  lat), osoby młodociane (od 12 do  $< 18$  lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametr (średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Całkowite AUC (IU*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
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>a</sup>	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
Okres półtrwania (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

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
<b>Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Obliczane jako (C<sub>max</sub> — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu ADVATE u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu ADVATE u uprzednio nieleczonych pacjentów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności ostrej, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowego działania toksycznego oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

## Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań porównawczych, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednak gotowy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 25°C.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

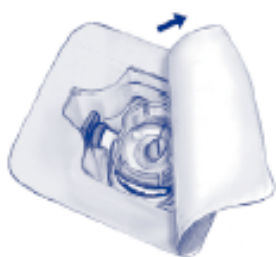
Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu.
  - Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.
  - Stosować technikę aseptyczną
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przebrać korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiolki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiolki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiołka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiolki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki z proszkiem ADVATE (Rys. c).
  8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

**Rys. a**



**Rys. b**



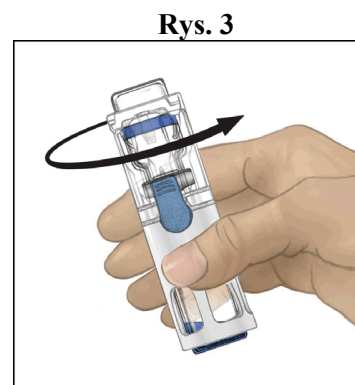
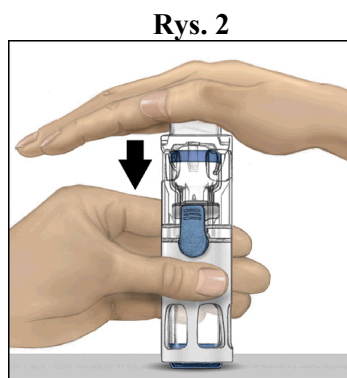
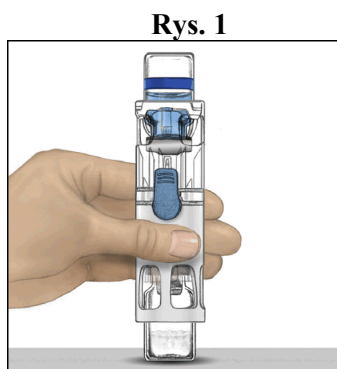
**Rys. c**



### Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.

- Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
- Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
- Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



#### Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

- Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
- Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
- Odłączyć strzykawkę.
- Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Wiedeń  
 Austria  
 medinfoEMEA@takeda.com

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/001

EU/1/03/271/011

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 100 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.  
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

Dawkowanie

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:

<b>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</b>		
<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególne pacjenci mogą



różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### Sposób podawania

Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.

Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

#### Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).

Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakteriemię i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej

należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

#### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

<b>Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych</b>		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) <sup>d</sup> Bardzo często (PUN) <sup>d</sup>
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często

<b>Tabela 2.</b> Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmogućona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII <sup>b</sup>	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamiennej trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu,

wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, oprócz wystąpienia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych i powikłań związanych z zastosowaniem cewnika, nie zaobserwowano różnic występowania działań niepożądanych zależnych od wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.  
Kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co  $72 \pm 6$  godzin,  $n=23$ ) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co  $48 \pm 6$  godzin,  $n=30$ ). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego  $\geq 1\%$ . Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszenia częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $\leq 2\%$ ). Analizę próbek osocza przeprowadzono w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $< 1\%$ ). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat), młodsze dzieci (od 2 do  $< 5$  lat), starsze dzieci (od 5 do  $< 12$  lat), osoby młodociane (od 12 do  $< 18$  lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametr (średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Całkowite AUC (IU*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
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>a</sup>	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
Okres półtrwania (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
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/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

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
<b>Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Obliczane jako (C<sub>max</sub> — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu ADVATE u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu ADVATE u uprzednio nieleczonych pacjentów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności ostrej, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowego działania toksycznego oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

#### Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań porównawczych, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednak gotowy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 25°C.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstruowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

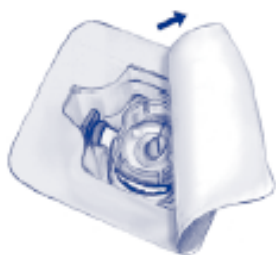
- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



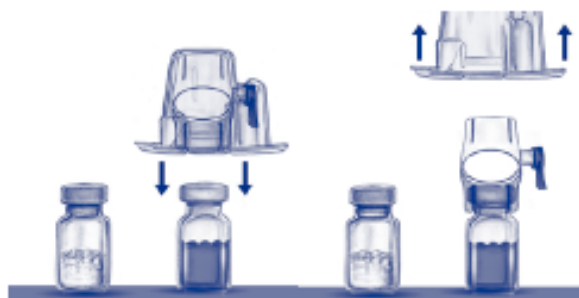
### Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu.
  - Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.
  - Stosować technikę aseptyczną
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przebrać korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiolki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiołki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiolka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiołki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiołki z proszkiem ADVATE (Rys. c).
  8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

**Rys. a**



**Rys. b**



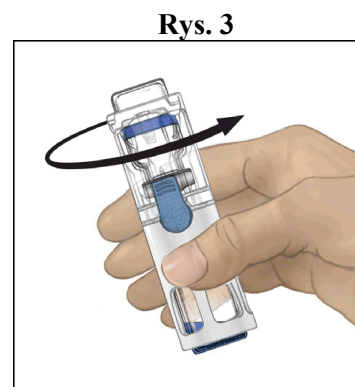
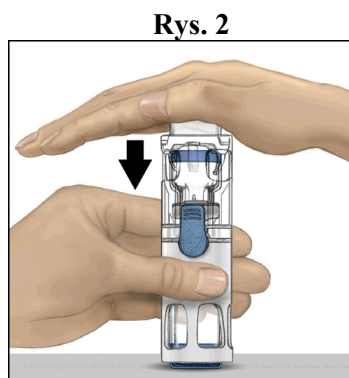
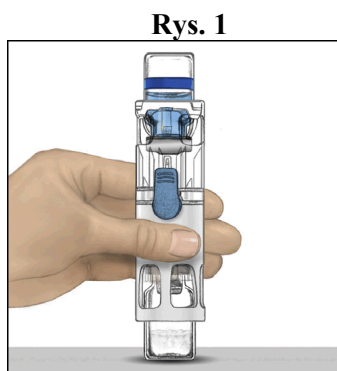
**Rys. c**



### Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
  4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.

- Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
- Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



#### Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

- Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
- Całość odwrócić (aby fiołka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
- Odłączyć strzykawkę.
- Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Wiedeń  
 Austria  
 medinfoEMEA@takeda.com

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 200 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.  
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

#### Dawkowanie

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:

<b>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</b>		
<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególne pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### Sposób podawania

Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.

Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

#### Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).

Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakteriemie i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

##### Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej

należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

#### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

<b>Tabela 2.</b> Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) <sup>d</sup> Bardzo często (PUN) <sup>d</sup>
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często



<b>Tabela 2.</b> Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmogućona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII <sup>b</sup>	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Działania niepożądane swoje dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamiennej trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu,

wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, oprócz wystąpienia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych i powikłań związanych z zastosowaniem cewnika, nie zaobserwowano różnic występowania działań niepożądanych zależnych od wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.  
Kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co  $72 \pm 6$  godzin,  $n=23$ ) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co  $48 \pm 6$  godzin,  $n=30$ ). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego  $\geq 1\%$ . Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszenia częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $\leq 2\%$ ). Analizę próbek osocza przeprowadzono w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $< 1\%$ ). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat), młodsze dzieci (od 2 do  $< 5$  lat), starsze dzieci (od 5 do  $< 12$  lat), osoby młodociane (od 12 do  $< 18$  lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametr (średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Całkowite AUC (IU*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
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>a</sup>	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
Okres półtrwania (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
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/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

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
<b>Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Obliczane jako (C<sub>max</sub> — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu ADVATE u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu ADVATE u uprzednio nieleczonych pacjentów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności ostrej, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowego działania toksycznego oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

#### Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań porównawczych, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

## 6.3 Okres ważności

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednak gotowy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 25°C.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

## 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

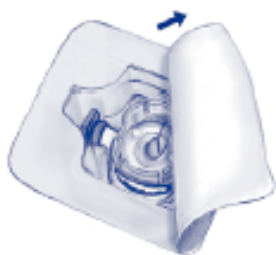
Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

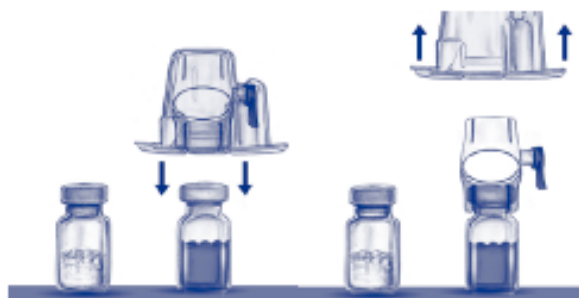
### Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu.
  - Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.
  - Stosować technikę aseptyczną
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przebrać korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiołki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiołki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiołka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiołki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiołki z proszkiem ADVATE (Rys. c).
  8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

**Rys. a**



**Rys. b**



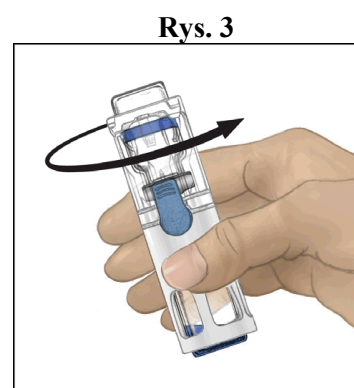
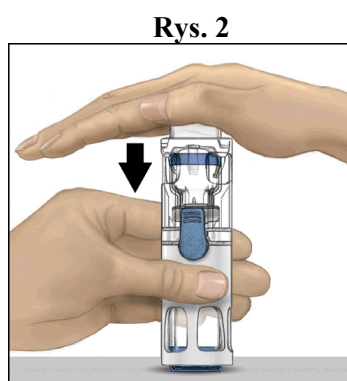
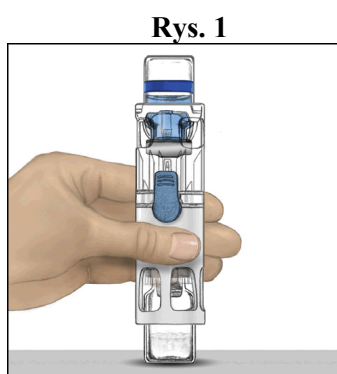
**Rys. c**



### Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiołki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
  4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiołka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.

5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



#### Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
2. Całość odwrócić (aby fiołka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Wiedeń  
 Austria  
 medinfoEMEA@takeda.com

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1500 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 300 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.  
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

Dawkowanie

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:

<b>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</b>		
<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpi ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### Sposób podawania

Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.

Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

#### Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).

Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakteriemię i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej

należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

#### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

<b>Tabela 2.</b> Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) <sup>d</sup> Bardzo często (PUN) <sup>d</sup>
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często

<b>Tabela 2.</b> Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmogućona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII <sup>b</sup>	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamiennej trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu,

wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, oprócz wystąpienia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych i powikłań związanych z zastosowaniem cewnika, nie zaobserwowano różnic występowania działań niepożądanych zależnych od wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.  
Kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co  $72 \pm 6$  godzin,  $n=23$ ) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co  $48 \pm 6$  godzin,  $n=30$ ). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego  $\geq 1\%$ . Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszenia częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $\leq 2\%$ ). Analizę próbek osocza przeprowadzono w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $< 1\%$ ). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat), młodsze dzieci (od 2 do  $< 5$  lat), starsze dzieci (od 5 do  $< 12$  lat), osoby młodociane (od 12 do  $< 18$  lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametr (średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Całkowite AUC (IU*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
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>a</sup>	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
Okres półtrwania (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
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/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



<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
<b>Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Obliczane jako (C<sub>max</sub> — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu ADVATE u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu ADVATE u uprzednio nieleczonych pacjentów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności ostrej, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowego działania toksycznego oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

#### Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań porównawczych, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednak gotowy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 25°C.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

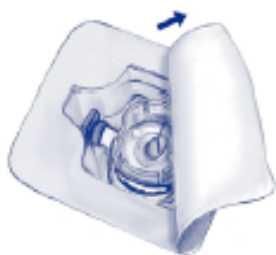
Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

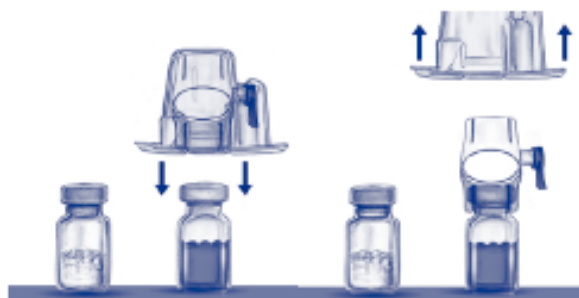
### Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu.
  - Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.
  - Stosować technikę aseptyczną
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przebrać korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiołki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiołki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiołka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiołki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiołki z proszkiem ADVATE (Rys. c).
  8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

**Rys. a**



**Rys. b**



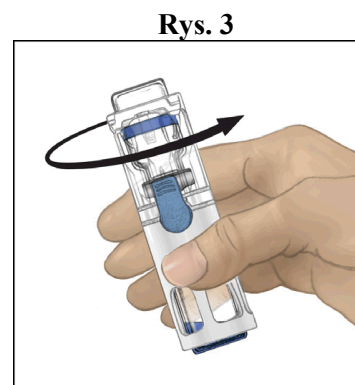
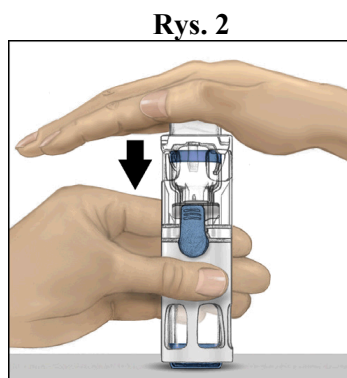
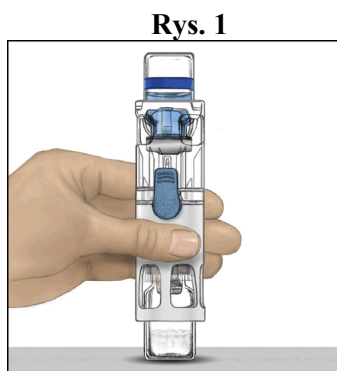
**Rys. c**



### Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiołki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
  4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiołka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.

5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



#### Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
2. Całość odwrócić (aby fiołka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Wiedeń  
 Austria  
 medinfoEMEA@takeda.com

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 400 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.  
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

#### Dawkowanie

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:

<b>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</b>		
<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpi ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególne pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### Sposób podawania

Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.

Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

#### Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).



Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakterie i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej

należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

#### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

<b>Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych</b>		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) <sup>d</sup> Bardzo często (PUN) <sup>d</sup>
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często

<b>Tabela 2.</b> Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmogućona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII <sup>b</sup>	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Działania niepożądane swoje dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamiennej trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu,

wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, oprócz wystąpienia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych i powikłań związanych z zastosowaniem cewnika, nie zaobserwowano różnic występowania działań niepożądanych zależnych od wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.  
Kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co  $72 \pm 6$  godzin,  $n=23$ ) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co  $48 \pm 6$  godzin,  $n=30$ ). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego  $\geq 1\%$ . Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszenia częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $\leq 2\%$ ). Analizę próbek osocza przeprowadzono w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $< 1\%$ ). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat), młodsze dzieci (od 2 do  $< 5$  lat), starsze dzieci (od 5 do  $< 12$  lat), osoby młodociane (od 12 do  $< 18$  lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametr (średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Całkowite AUC (IU*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
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>a</sup>	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
Okres półtrwania (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
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/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

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
<b>Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Obliczane jako (C<sub>max</sub> — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu ADVATE u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu ADVATE u uprzednio nieleczonych pacjentów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności ostrej, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowego działania toksycznego oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

#### Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań porównawczych, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednak gotowy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 25°C.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstruowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

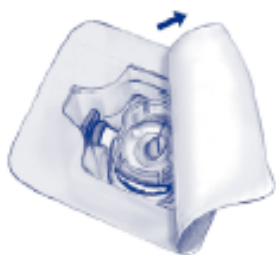
Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

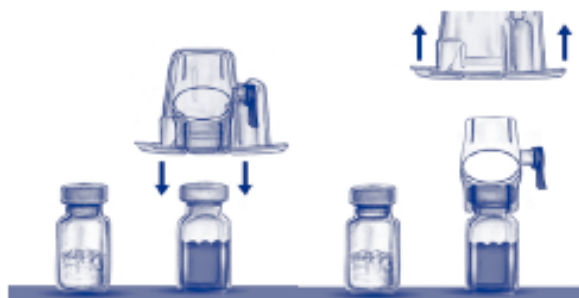
### Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu.
  - Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.
  - Stosować technikę aseptyczną
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przebrać korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiołki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiołki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiołka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiołki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiołki z proszkiem ADVATE (Rys. c).
  8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Rys. a



Rys. b



Rys. c

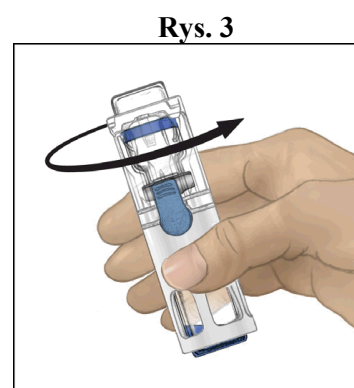
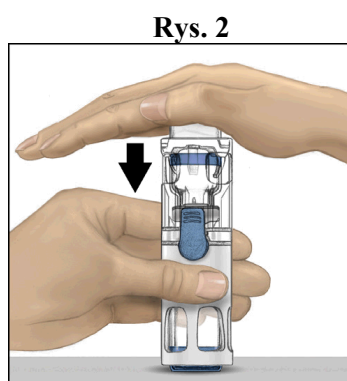
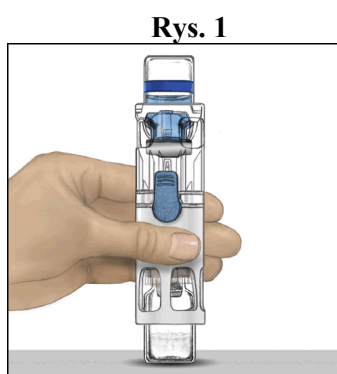


### Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiołki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
  4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiołka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.



5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



#### Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
2. Całość odwrócić (aby fiołka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Wiedeń  
 Austria  
 medinfoEMEA@takeda.com

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 300 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokoгу alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 600 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokoгу alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około –4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.  
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

#### Dawkowanie

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:

<b>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</b>		
<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### Sposób podawania

Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.

Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

#### Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakterie i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

##### Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwowane są rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

<b>Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych</b>		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) <sup>d</sup> Bardzo często (PUN) <sup>d</sup>
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często

<b>Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych</b>		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Błądź	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmozona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII <sup>b</sup>	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub



objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienne trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, oprócz wystąpienia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych i powikłań związanych z zastosowaniem cewnika, nie zaobserwowano różnic występowania działań niepożądanych zależnych od wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.  
Kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono

u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co  $72 \pm 6$  godzin,  $n=23$ ) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co  $48 \pm 6$  godzin,  $n=30$ ). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego  $\geq 1\%$ . Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $\leq 2\%$ ). Analizę próbek osocza przeprowadzono w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $< 1\%$ ). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat), młodsze dzieci (od 2 do  $< 5$  lat), starsze dzieci (od 5 do  $< 12$  lat), osoby młodociane (od 12 do  $< 18$  lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametr (średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Całkowite AUC (IU*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
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>a</sup>	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
Okres półtrwania (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

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
<b>Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Obliczane jako (C<sub>max</sub> — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu ADVATE u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu ADVATE u uprzednio nieleczonych pacjentów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności ostrej, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowego działania toksycznego oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

## Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań porównawczych, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednak gotowy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 25°C.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

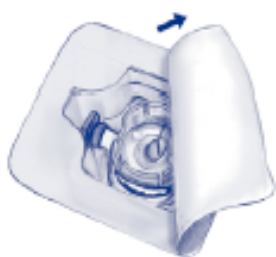
Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu.
  - Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.
  - Stosować technikę aseptyczną
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przebrać korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiolki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiolki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiołka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiolki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki z proszkiem ADVATE (Rys. c).
  8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

**Rys. a**



**Rys. b**



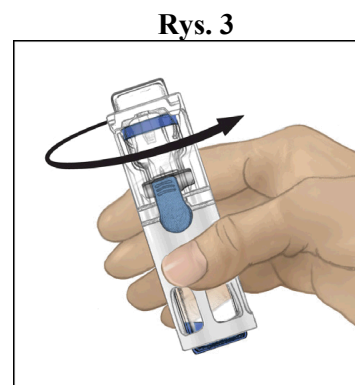
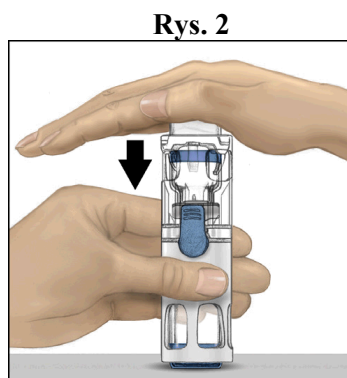
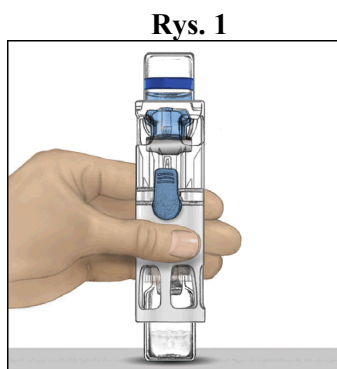
**Rys. c**



### Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.

4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



#### Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Wiedeń  
 Austria  
 medinfoEMEA@takeda.com

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/006

EU/1/03/271/016

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokoгу alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 125 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokoгу alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.  
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

Dawkowanie

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.



### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:

<b>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</b>		
<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### Sposób podawania

Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.

Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Ze względu na zmniejszenie objętości iniekcji produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości pozostaje mniej czasu na zatrzymanie iniekcji. Dlatego zaleca się ostrożność podczas iniekcji produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, zwłaszcza u dzieci.

#### Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na

czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

W przypadku produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań niewłaściwe podanie (do tętnicy lub poza żyłę) może prowadzić do łagodnych, krótkotrwałych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak siniaki i rumień.

#### Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakteriemię i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

##### Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie przeciwciał neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

##### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

<b>Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych</b>		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) <sup>d</sup> Bardzo często (PUN) <sup>d</sup>
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często

<b>Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych</b>		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmrożona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII <sup>b</sup>	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienne trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, oprócz wystąpienia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych i powikłań związanych z zastosowaniem cewnika, nie zaobserwowano różnic występowania działań niepożądanych zależnych od wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.  
Kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się

stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co  $72 \pm 6$  godzin,  $n=23$ ) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co  $48 \pm 6$  godzin,  $n=30$ ). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego  $\geq 1\%$ . Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $\leq 2\%$ ). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $< 1\%$ ). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat), młodsze dzieci (od 2 do  $< 5$  lat), starsze dzieci (od 5 do  $< 12$  lat), osoby młodociane (od 12 do  $< 18$  lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametr (średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Całkowite AUC (IU*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

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
<b>Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Obliczane jako (C<sub>max</sub> — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu ADVATE u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu ADVATE u uprzednio nieleczonych pacjentów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności ostrej, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowego działania toksycznego oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badanie tolerancji miejscowej na królikach wykazało, że produkt ADVATE odtworzony w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań jest dobrze tolerowany po podaniu dożylnym. Nieznaczne przemijające zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia obserwowano po podaniu do tętnicy i poza żyłę. Nie obserwowano jednak powiązanych niekorzystnych zmian histopatologicznych, co wskazuje na przejściowy charakter tego zjawiska.



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Mannitol  
Sodu chlorek  
Histrydyna  
Trehaloza  
Wapnia chlorek  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (zredukowany).

#### Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań porównawczych, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednak gotowy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 25°C.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zabezpieczonym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstruowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

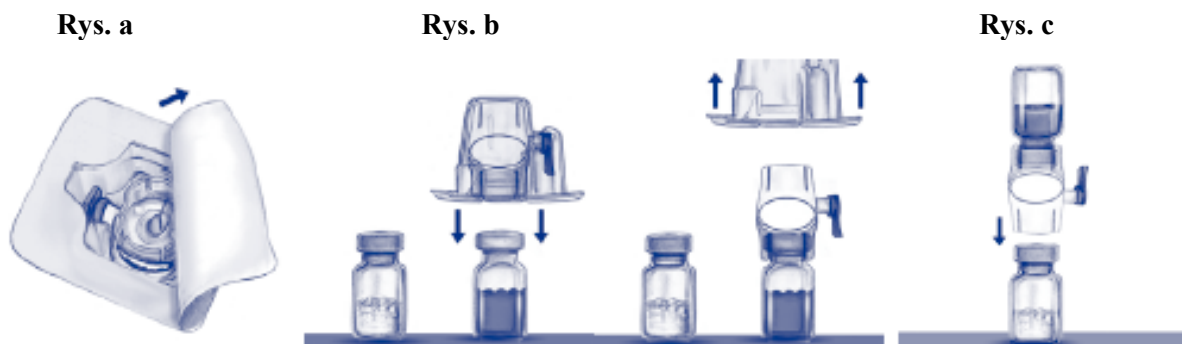
Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu.
  - Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.
  - Stosować technikę aseptyczną
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przemyc korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiolki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiolki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiolka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiolki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki z proszkiem ADVATE (Rys. c).

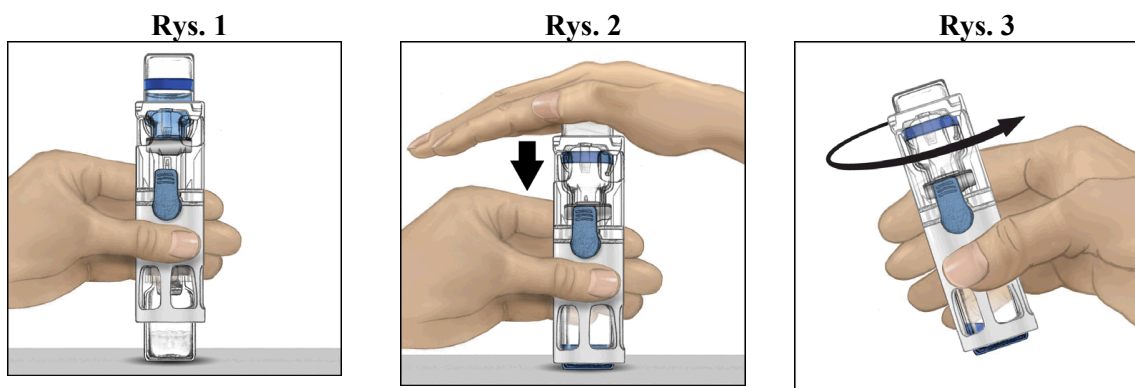
8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



### Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.

1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



### Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wiedeń  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/007  
EU/1/03/271/017

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokoгу alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 250 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokoгу alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około –4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokoгу alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowany proszek.  
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

#### Dawkowanie

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:

<b>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</b>		
<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpi ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczenie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### Sposób podawania

Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.

Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Ze względu na zmniejszenie objętości iniekcji produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości pozostaje mniej czasu na zatrzymanie iniekcji. Dlatego zaleca się ostrożność podczas iniekcji produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, zwłaszcza u dzieci.

#### Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami

IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

W przypadku produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań niewłaściwe podanie (do tętnicy lub poza żyłę) może prowadzić do łagodnych, krótkotrwałych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak siniaki i rumień.

#### Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakteriemię i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

##### Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania



produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

##### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

<b>Tabela 2.</b> Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) <sup>d</sup> Bardzo często (PUN) <sup>d</sup>
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często

<b>Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych</b>		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmrożona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
Złe samopoczucie	Nieznana	
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII <sup>b</sup>	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamiennej trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, oprócz wystąpienia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych i powikłań związanych z zastosowaniem cewnika, nie zaobserwowano różnic występowania działań niepożądanych zależnych od wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.  
Kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się

stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co  $72 \pm 6$  godzin,  $n=23$ ) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co  $48 \pm 6$  godzin,  $n=30$ ). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego  $\geq 1\%$ . Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $\leq 2\%$ ). Analizę próbek osocza przeprowadzono w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $< 1\%$ ). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat), młodsze dzieci (od 2 do  $< 5$  lat), starsze dzieci (od 5 do  $< 12$  lat), osoby młodociane (od 12 do  $< 18$  lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametr (średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Całkowite AUC (IU*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

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
<b>Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Obliczane jako (C<sub>max</sub> — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu ADVATE u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu ADVATE u uprzednio nieleczonych pacjentów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności ostrej, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowego działania toksycznego oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badanie tolerancji miejscowej na królikach wykazało, że produkt ADVATE odtworzony w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań jest dobrze tolerowany po podaniu dożylnym. Nieznaczne przemijające zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia obserwowano po podaniu do tętnicy i poza żyłę. Nie obserwowano jednak powiązanych niekorzystnych zmian histopatologicznych, co wskazuje na przejściowy charakter tego zjawiska.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Mannitol  
Sodu chlorek  
Histrydyna  
Trehaloza  
Wapnia chlorek  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (zredukowany).

#### Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań porównawczych, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednak gotowy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 25°C.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zabezpieczonym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

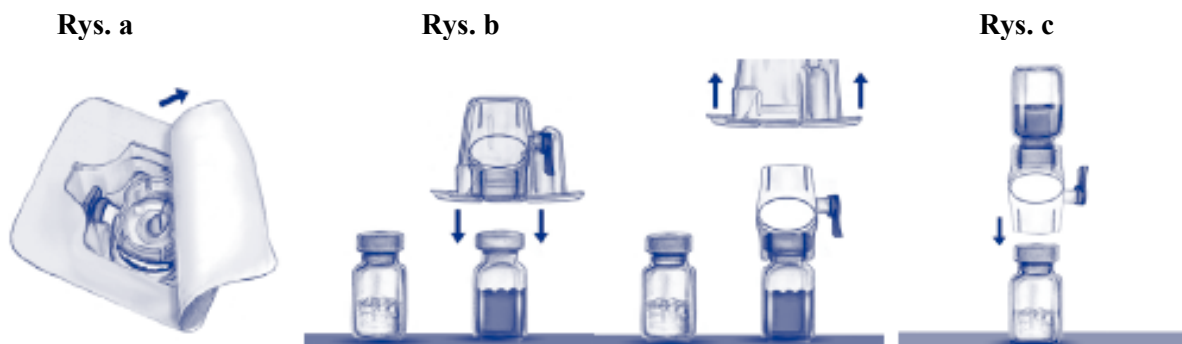
Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu.
  - Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.
  - Stosować technikę aseptyczną
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przemyc korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiolki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiolki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiolka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiolki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki z proszkiem ADVATE (Rys. c).

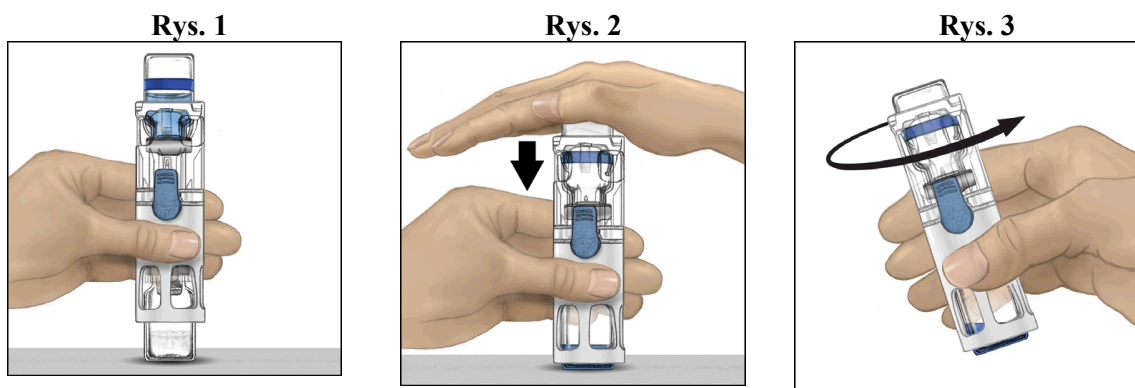
8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



### Rekonstrukcja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.

1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstrukcji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



### Podawanie

Stosować technikę aseptyczną



O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wiedeń  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/008  
EU/1/03/271/018

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 500 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.  
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

#### Dawkowanie

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:

<b>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</b>		
<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### Sposób podawania

Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.

Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Ze względu na zmniejszenie objętości iniekcji produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości pozostaje mniej czasu na zatrzymanie iniekcji. Dlatego zaleca się ostrożność podczas iniekcji produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, zwłaszcza u dzieci.

#### Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na

czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

W przypadku produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań niewłaściwe podanie (do tętnicy lub poza żyłę) może prowadzić do łagodnych, krótkotrwałych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak siniaki i rumień.

#### Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakterie i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

##### Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie przeciwciał neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

##### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

<b>Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych</b>		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) <sup>d</sup> Bardzo często (PUN) <sup>d</sup>
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często

<b>Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych</b>		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmoczona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII <sup>b</sup>	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienne trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, oprócz wystąpienia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych i powikłań związanych z zastosowaniem cewnika, nie zaobserwowano różnic występowania działań niepożądanych zależnych od wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.  
Kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się



stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co  $72 \pm 6$  godzin,  $n=23$ ) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co  $48 \pm 6$  godzin,  $n=30$ ). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego  $\geq 1\%$ . Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $\leq 2\%$ ). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $< 1\%$ ). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat), młodsze dzieci (od 2 do  $< 5$  lat), starsze dzieci (od 5 do  $< 12$  lat), osoby młodociane (od 12 do  $< 18$  lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametr (średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
<b>Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Obliczane jako (C<sub>max</sub> — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu ADVATE u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu ADVATE u uprzednio nieleczonych pacjentów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności ostrej, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowego działania toksycznego oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badanie tolerancji miejscowej na królikach wykazało, że produkt ADVATE odtworzony w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań jest dobrze tolerowany po podaniu dożylnym. Nieznaczne przemijające

zaczernienie w miejscu wstrzyknięcia obserwowano po podaniu do tętnicy i poza żyłę. Nie obserwowano jednak powiązanych niekorzystnych zmian histopatologicznych, co wskazuje na przejściowy charakter tego zjawiska.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

#### Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań porównawczych, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednak gotowy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 25°C.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

## 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

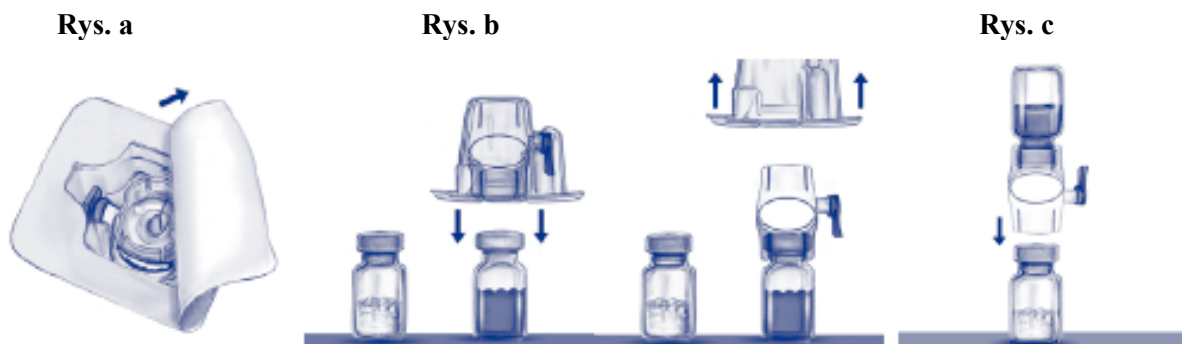
Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu.
  - Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.
  - Stosować technikę aseptyczną
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przebrać korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiolki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiolki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiolka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiolki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki z proszkiem ADVATE (Rys. c).

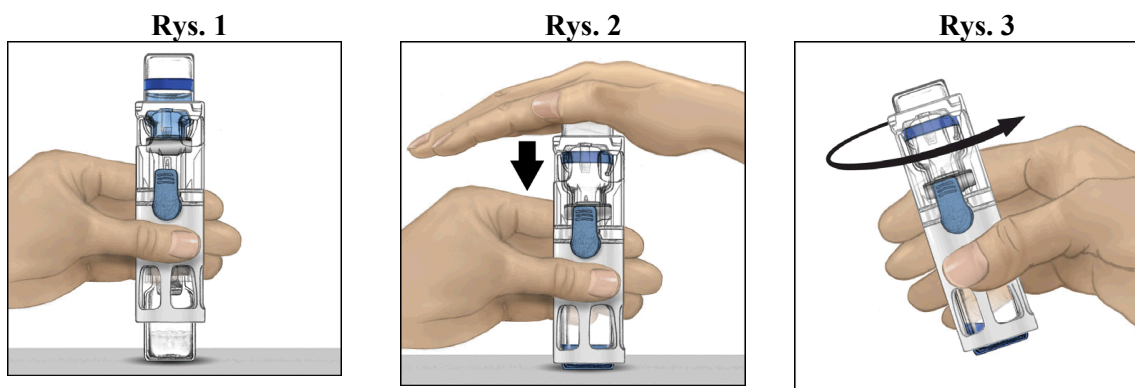
8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



### Rekonstrukcja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.

1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstrukcji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiolki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



### Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wiedeń  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/009  
EU/1/03/271/019

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1500 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 750 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.  
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii i z pomocą resuscytacyjną dostępną natychmiast w przypadku reakcji anafilaktycznej.

#### Dawkowanie

Dawka oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, od umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną liczbę jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (IU), odnoszących się do standardu WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się albo w postaci procentowej (w odniesieniu do normy dla osocza ludzkiego) lub w IU (w odniesieniu do standardu międzynarodowego czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

### Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

$$\text{Wymagana ilość jednostek (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie czasu nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą 1:

<b>Tabela 1. Wskazówki dawkowania w krwawieniach i przy zabiegach chirurgicznych</b>		
<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpi ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

Dawkę leku oraz częstotliwość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą



różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

#### Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

#### Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

#### Sposób podawania

Lek ADVATE należy podawać dożylnie. W przypadku, gdy lek ma podawać osoba nie będąca pracownikiem służby zdrowia, konieczne jest stosowne przeszkolenie.

Szybkość podawania należy ustalić na poziomie zapewniającym pacjentowi komfort i nie przekraczać 10 ml/min.

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i ma pH 6,7 do 7,3.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą bądź na białka myszy lub chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Ze względu na zmniejszenie objętości iniekcji produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości pozostaje mniej czasu na zatrzymanie iniekcji. Dlatego zaleca się ostrożność podczas iniekcji produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, zwłaszcza u dzieci.

#### Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na

czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

#### Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

W przypadku produktu ADVATE odtworzonego w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań niewłaściwe podanie (do tętnicy lub poza żyłę) może prowadzić do łagodnych, krótkotrwałych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak siniaki i rumień.

#### Powikłania leczenia związane z cewnikiem

Jeżeli wymagany jest przyrząd do centralnego dostępu żylnego, należy rozważyć ryzyko powikłań związanych z przyrządem do centralnego dostępu żylnego, w tym zakażenie miejscowe, bakterie i zakrzepicę w miejscu umieszczenia cewnika.

#### Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

##### Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie przeciwciał neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

##### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

<b>Tabela 2.</b> Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) <sup>d</sup> Bardzo często (PUN) <sup>d</sup>
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często

<b>Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych</b>		
<b>Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania<sup>a</sup></b>
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmrożona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII <sup>b</sup>	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienne trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

#### Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne obejmują reakcje anafilaktyczne i przejawiają się zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych, oprócz wystąpienia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów pediatrycznych i powikłań związanych z zastosowaniem cewnika, nie zaobserwowano różnic występowania działań niepożądanych zależnych od wieku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.  
Kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. ADVATE zawiera rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa), glikoproteinę która jest biologicznie równoważna z czynnikiem VIII - glikoproteina występującą w ludzkim osoczu.

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się

stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co  $72 \pm 6$  godzin,  $n=23$ ) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co  $48 \pm 6$  godzin,  $n=30$ ). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego  $\geq 1\%$ . Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $\leq 2\%$ ). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII  $< 1\%$ ). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do  $< 2$  lat), młodsze dzieci (od 2 do  $< 5$  lat), starsze dzieci (od 5 do  $< 12$  lat), osoby młodociane (od 12 do  $< 18$  lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametr (średnia <math>\pm</math> odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Całkowite AUC (IU*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

<b>Tabela 3</b> Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
<b>Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)</b>	<b>Niemowlęta (n=5)</b>	<b>Młodsze dzieci (n=30)</b>	<b>Starsze dzieci (n=18)</b>	<b>Osoby młodociane (n=33)</b>	<b>Dorośli (n=109)</b>
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy C <sub>max</sub> (IU/dl na IU/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Obliczane jako (C<sub>max</sub> — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C<sub>max</sub> oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność hemostatyczna produktu ADVATE u dzieci jest podobna jak u dorosłych pacjentów. Skorygowany odzysk i końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) był o około 20% niższy u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) niż u dorosłych, co może częściowo wynikać ze znanej wyższej objętości osocza na kilogram masy ciała u młodszych pacjentów.

Obecnie nie są dostępne dane farmakokinetyczne ze stosowania produktu ADVATE u uprzednio nieleczonych pacjentów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności ostrej, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, miejscowego działania toksycznego oraz genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badanie tolerancji miejscowej na królikach wykazało, że produkt ADVATE odtworzony w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań jest dobrze tolerowany po podaniu dożylnym. Nieznaczne przemijające zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia obserwowano po podaniu do tętnicy i poza żyłę. Nie obserwowano jednak powiązanych niekorzystnych zmian histopatologicznych, co wskazuje na przejściowy charakter tego zjawiska.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Mannitol  
Sodu chlorek  
Histrydyna  
Trehaloza  
Wapnia chlorek  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (zredukowany).

#### Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań porównawczych, niniejszego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć niezwłocznie po rekonstytucji. Jednak gotowy roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze 25°C.

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).



- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zabezpieczonym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

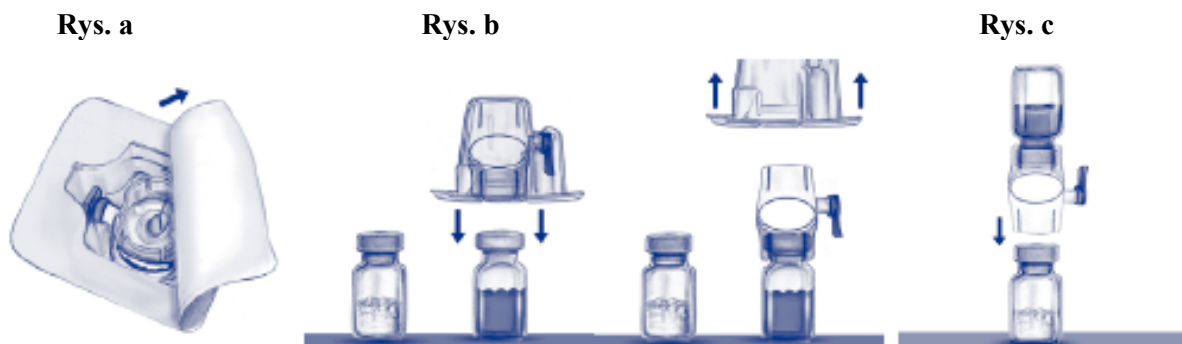
Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

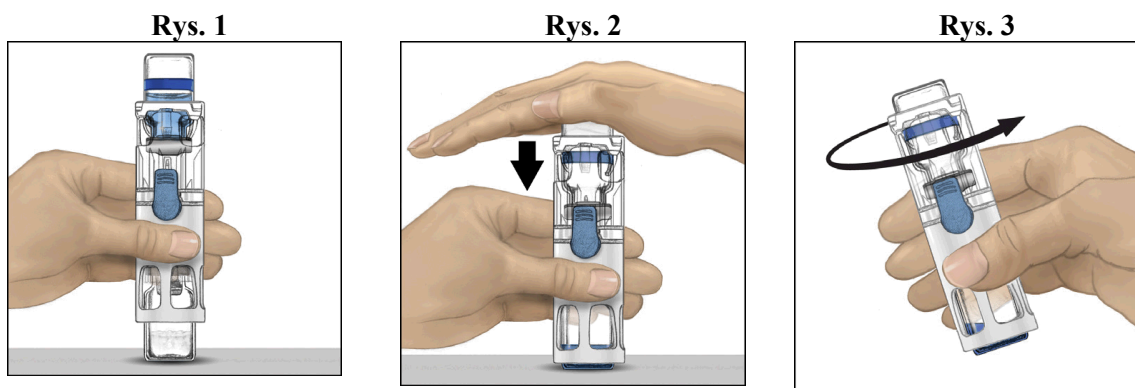
- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu.
  - Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.
  - Stosować technikę aseptyczną
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przemyc korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiolki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiolki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiolka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiolki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki z proszkiem ADVATE (Rys. c).

8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



### Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
  4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
  5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
  6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



### Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wiedeń  
Austria  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/010  
EU/1/03/271/020

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Baxalta Manufacturing Sàrl  
Route de Pierre-à-Bot 111  
CH-2000 Neuchâtel  
Szwajcaria

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.  
2A Woodlands Industrial Park D Street 2  
Singapore 737779  
Singapur

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgia

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 250 IU oktokogu alfa, około 50 IU/ml po rozpuszczeniu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 250 IU oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/001

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 250

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 250 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa  
Do podawania iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

250 IU oktokogu alfa

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE (SYSTEM BAXJECT III)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 250 IU oktokogu alfa, około 50 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 250 IU oktokogu alfa i 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wiedeń  
Austria

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/011

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)  
Lot:

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 250

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:  
NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.  
Nie używać, jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.  
Fiolka z proszkiem i 5 ml rozpuszczalnika zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA ZESPOŁU (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 250

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

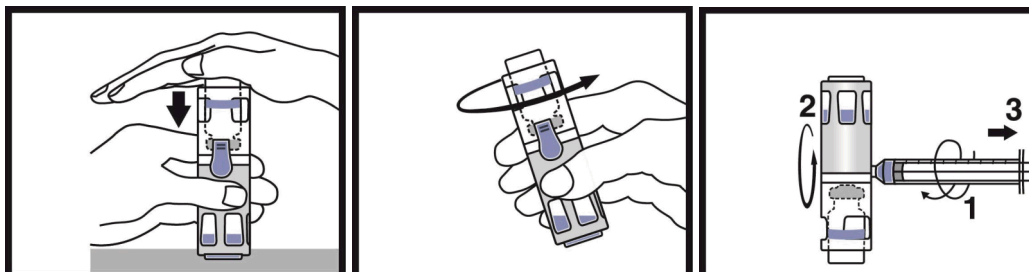
**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 250

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. Inne**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE (PRZYRZĄD BAXJECT II)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 500 IU oktokogu alfa, około 100 IU/ml po rozpuszczeniu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 500 IU oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/002

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 500

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 500 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa  
Do podawania iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

500 IU oktokog alfa

**6. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (SYSTEM BAXJECT III)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 500 IU oktokogu alfa, około 100 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka z 500 IU oktokogu alfa i 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań  
zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/012

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 500

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.  
Nie używać, jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.  
Fiolka z proszkiem i 5 ml rozpuszczalnika zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA ZESPOŁU (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

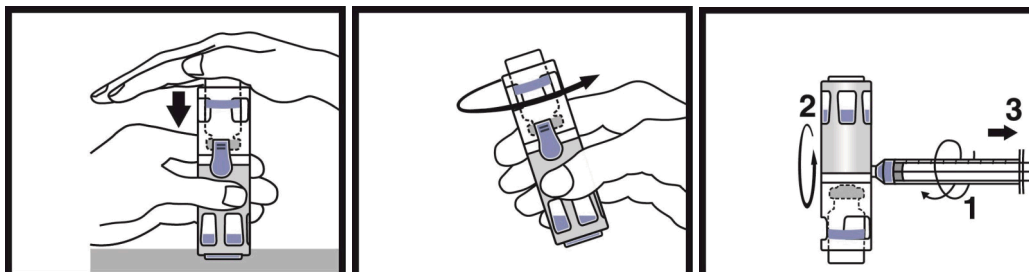
**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 500

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 1000 IU oktokogu alfa, około 200 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 1000 IU oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/003

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 1000

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 1000 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa  
Do podawania iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1000 IU oktokogu alfa

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (SYSTEM BAXJECT III)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 1000 IU oktokogu alfa, około 200 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka z 1000 IU oktokogu alfa i 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań  
zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wiedeń  
Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/013

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 1000

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.  
Nie używać, jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.  
Fiolka z proszkiem i 5 ml rozpuszczalnika zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA ZESPOŁU (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1000

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

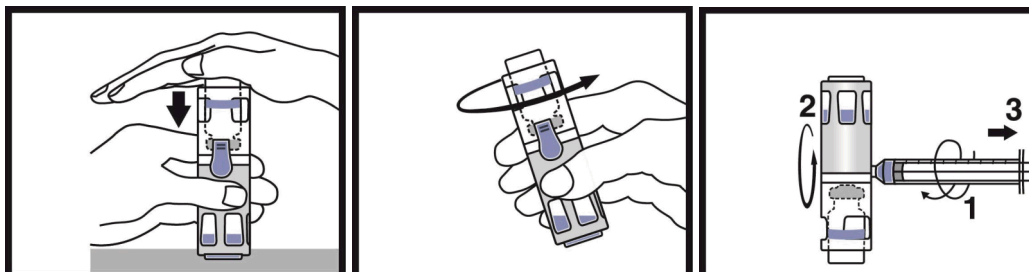
**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 1000

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (PRZYRZĄD BAXJECT II)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 1500 IU oktokogu alfa, około 300 IU/ml po rozpuszczeniu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 1500 IU oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/004

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 1500

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 1500 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa  
Do podawania iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1500 IU oktokogu alfa

**6. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (SYSTEM BAXJECT III)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 1500 IU oktokogu alfa, około 300 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka z 1500 IU oktokogu alfa i 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań  
zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/014

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 1500

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.  
Nie używać, jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.  
Fiolka z proszkiem i 5 ml rozpuszczalnika zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA ZESPOŁU (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1500

**2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

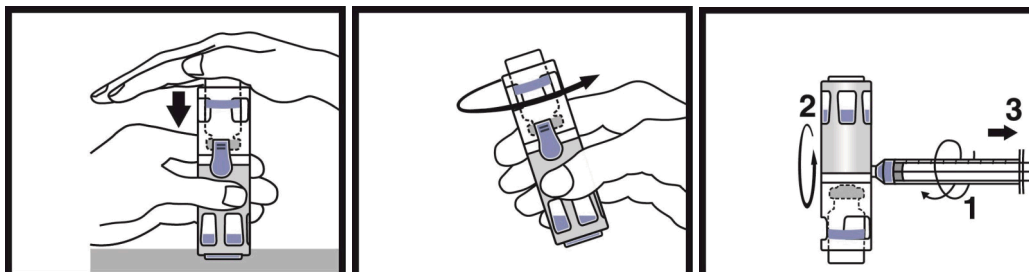
**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 1500

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE INFORMACJE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 2000 IU oktokogu alfa, około 400 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka z 2000 IU oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/005

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 2000

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 2000 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa  
Do podawania iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

2000 IU oktokogu alfa

**6. INNE INFORMACJE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (SYSTEM BAXJECT III)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 2000 IU oktokogu alfa, około 400 IU/ml po rozpuszczeniu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka z 2000 IU oktokogu alfa i 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań fabrycznie zmontowane w systemie BAXJECT III.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/015

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 2000

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.  
Nie używać, jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.  
Fiolka z proszkiem i 5 ml rozpuszczalnika zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA ZESPOŁU (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 2000

**2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

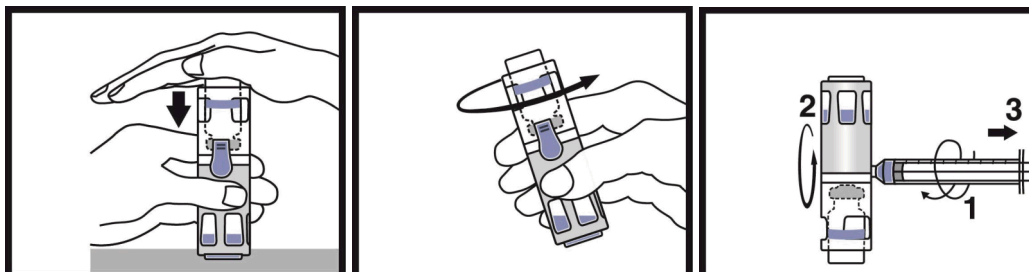
**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 2000

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE INFORMACJE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE (PRZYRZĄD BAXJECT II)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 3000 IU oktokogu alfa, około 600 IU/ml po rozpuszczeniu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka z 3000 IU oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/006

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 3000

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 3000 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa  
Do podawania iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3000 IU oktokogu alfa

**6. INNE INFORMACJE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (SYSTEM BAXJECT III)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 3000 IU oktokogu alfa, około 600 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka z 3000 IU oktokogu alfa i 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań fabrycznie zmontowane w systemie BAXJECT III.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/016

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 3000

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.  
Nie używać, jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.  
Fiolka z proszkiem i 5 ml rozpuszczalnika zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA ZESPOŁU (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 3000

**2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

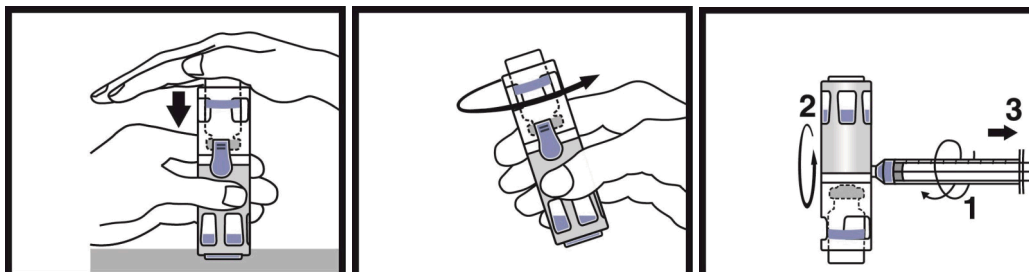
**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 3000

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE INFORMACJE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 250 IU oktokogu alfa, około 125 IU/ml po rozpuszczeniu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 250 IU oktokogu alfa, 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/007

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 250

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 250 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa  
Do podawania iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

250 IU oktokogu alfa

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

2 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE (SYSTEM BAXJECT III)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 250 IU oktokogu alfa, około 125 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 250 IU oktokogu alfa i 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/017

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 250

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.  
Nie używać, jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.  
Fiolka z proszkiem i 2 ml rozpuszczalnika zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA ZESPOŁU (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 250

**2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

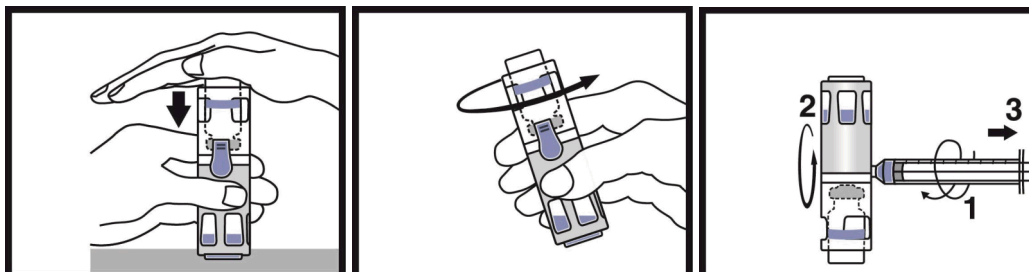
**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 250

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 500 IU oktokogu alfa, około 250 IU/ml po rozpuszczeniu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 500 IU oktokogu alfa, 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/008

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 500

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 500 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa  
Do podawania iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

500 IU oktokogu alfa

**6. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

2 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (SYSTEM BAXJECT III)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 500 IU oktokogu alfa, około 250 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 500 IU oktokogu alfa i 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/018

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 500

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.  
Nie używać, jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.  
Fiolka z proszkiem i 2 ml rozpuszczalnika zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA ZESPOŁU (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500

**2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

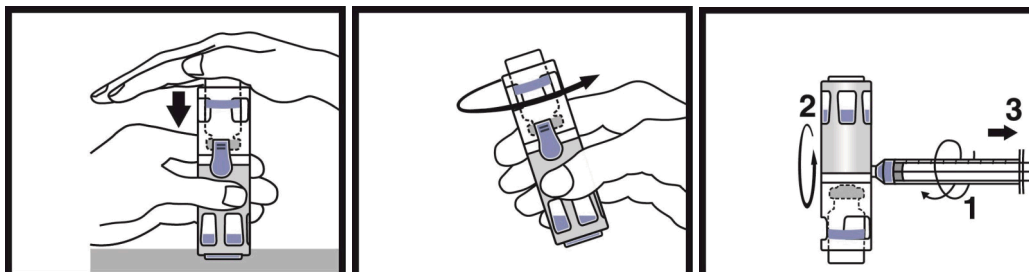
**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 500

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 1000 IU oktokogu alfa, około 500 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 1000 IU oktokogu alfa, 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/009

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 1000

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 1000 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa  
Do podawania iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1000 IU oktokogu alfa

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

2 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (SYSTEM BAXJECT III)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 1000 IU oktokogu alfa, około 500 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 1000 IU oktokogu alfa i 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań  
zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/019

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 1000

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.  
Nie używać, jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.  
Fiolka z proszkiem i 2 ml rozpuszczalnika zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA ZESPOŁU (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1000

**2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

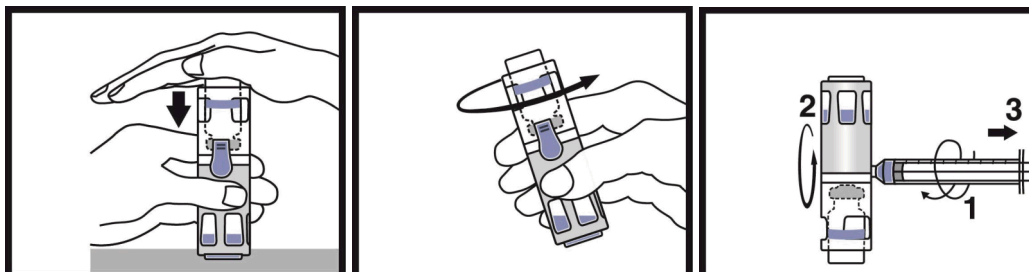
**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 1000

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 1500 IU oktokogu alfa, około 750 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 1500 IU oktokogu alfa, 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/010

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 1500

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 1500 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa  
Do podawania iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1500 IU oktokogu alfa

**6. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (PRZYRZĄD BAXJECT II)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

2 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE (SYSTEM BAXJECT III)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka: 1500 IU oktokogu alfa, około 750 IU/ml po rozpuszczeniu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).  
Więcej informacji, patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka 1500 IU oktokogu alfa i 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań  
zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
EXP:  
Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wiedeń

Austria

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/271/020

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

Lot:

#### **14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADVATE 1500

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

#### **18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.  
oktokog alfa

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.  
Zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstytucji.  
Nie używać, jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.  
Fiolka z proszkiem i 2 ml rozpuszczalnika zmontowane fabrycznie w systemie BAXJECT III.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**ETYKIETA ZESPOŁU (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1500

**2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Takeda Manufacturing Austria AG

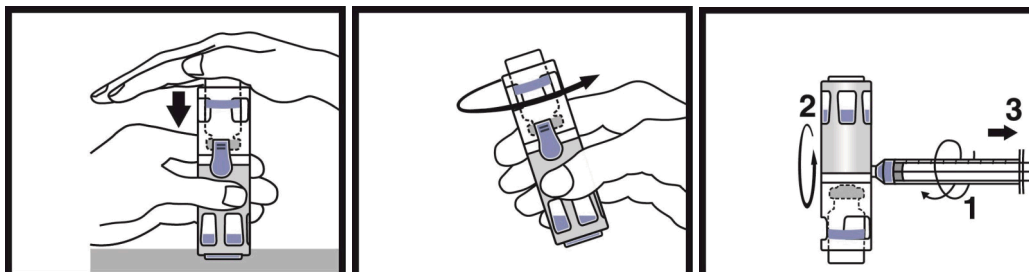
**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

ADVATE 1500

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Jałowa woda do wstrzykiwań

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**

oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym brakiem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się do leczenia krwawień i zapobiegania krwawieniom we wszystkich grupach wiekowych pacjentów z hemofilią A (uwarunkowane dziedzicznie zaburzenie krzepnięcia krwi spowodowane brakiem czynnika VIII).

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w całym procesie produkcji.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE

##### Kiedy nie stosować leku ADVATE

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADVATE należy omówić to z lekarzem. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji alergicznych takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

#### *Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII*

Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

### **Dzieci i młodzież**

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci (od 0 do 18 lat).

### **ADVATE a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

### **ADVATE zawiera sól**

Lek zawiera 10 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolece. Odpowiada to 0,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

## **3. Jak stosować lek ADVATE**

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, IU) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Ten lek należy zawsze stosować dokładnie według zaleceń lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

#### Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 IU na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

#### Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależę od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% normy)} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat)**

W przypadku leczenia krwawień dawkowanie u dzieci nie różni się od dawkowania u dorosłych.

W zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku poniżej 6 lat zaleca się dawki wynoszące 20 do 50 IU na kg masy ciała 3 lub 4 razy w tygodniu. Podawanie leku ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewow produktów zawierających czynnik VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego.

#### **Jak podaje się ADVATE**

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę.

Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

#### **W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE**

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE**

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

#### **W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE**

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradzenia się z lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej:

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

W przypadku dzieci nieleczonych wcześniej lekami zawierającymi czynnik VIII, przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać bardzo często (więcej niż 1 osoba na 10). Jednak u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), ryzyko jest niezbyt częste (mniej niż 1 osoba na 100). Jeżeli tak się stanie, leki pacjenta mogą przestać działać prawidłowo i u pacjenta może wystąpić utrzymujące się krwawienie. Jeżeli tak się stani, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

**Bardzo częste działanie niepożądane** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku dzieci, które nie były wcześniej leczone lekami czynnika VIII).

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 osoby na 10)

Bóle głowy i gorączka.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 osoby na 100)

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia)), zawroty głowy, grypa, omdlenia, nietypowe bicie serca, czerwone i swędzące guzki na skórze, dyskomfort w klatce piersiowej, siniak w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych, zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (monocytów) i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

*Związane z zabiegiem chirurgicznym*

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

*Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego*

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

**Działania niepożądane o nieznanym częstości** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci**

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych swoistych dla wieku działań niepożądanych poza wytworzeniem inhibitorów u pacjentów uprzednio nieleczonej i powikłaniami związanymi z cewnikiem.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek ADVATE**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).  
Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywana w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. W takim przypadku termin ważności leku wyznacza koniec tego 6-miesięcznego okresu lub data wydrukowana na fiolce produktu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę zakończenia 6-miesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niez użytęgo roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek ADVATE**

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 250, 500, 1000, 1500, 2000 lub 3000 IU oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

*Fiolka z rozpuszczalnikiem: 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.*

### **Jak wygląda lek ADVATE i co zawiera opakowanie**

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.  
Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

**Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wiedeń  
Tel: +800 66838470  
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

**Wytwórcy**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

**Instrukcja przygotowania i podawania leku**


Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstrukcji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

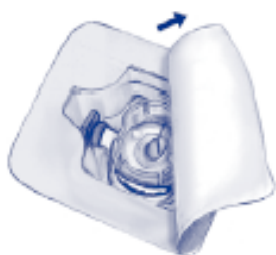
Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.



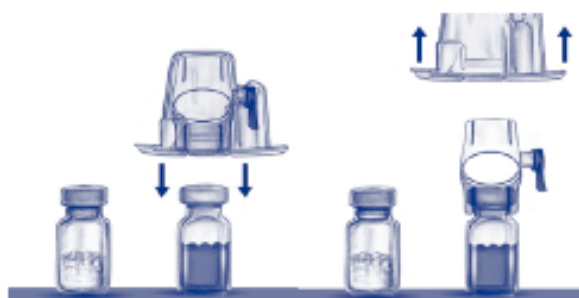
### Instrukcja rekonstytucji

- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i opakowaniu kartonowym.
  - Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowanie są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia, na co wskazuje symbol: .
  - Po przygotowaniu nie przechowywać roztworu w lodówce.
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przebrać korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiołki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiołki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiołka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiołki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiołki z proszkiem ADVATE (Rys. c).
  8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Rys. a



Rys. b



Rys. c



### Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

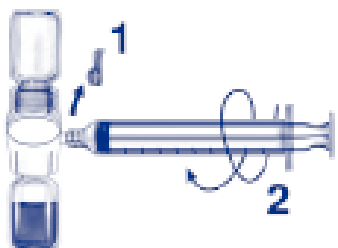
#### Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
- Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek).

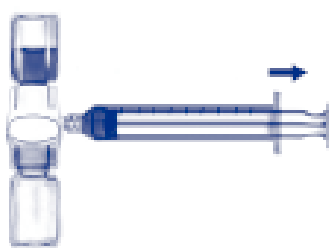
Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.

1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
5. Wszelkie pozostałości niez użytogo roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d



Rys. e



Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą.

Dawkę leku oraz częstość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 - 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 - 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 - 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.

Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>  <i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.  <i>Duże</i>	30 - 60  80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.  Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**

oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym brakiem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się do leczenia krwawień i zapobiegania krwawieniom we wszystkich grupach wiekowych pacjentów z hemofilią A (uwarunkowane dziedzicznie zaburzenie krzepnięcia krwi spowodowane brakiem czynnika VIII).

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w całym procesie produkcji.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE

##### Kiedy nie stosować leku ADVATE

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADVATE należy omówić to z lekarzem. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji alergicznych takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

#### *Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII*

Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

### **Dzieci i młodzież**

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci (od 0 do 18 lat).

### **ADVATE a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

### **ADVATE zawiera sód**

Lek zawiera 10 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolece. Odpowiada to 0,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

## **3. Jak stosować lek ADVATE**

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, IU) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Ten lek należy zawsze stosować dokładnie według zaleceń lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

#### Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 IU na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

#### Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależę od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% normy)} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat)**

W przypadku leczenia krwawień dawkowanie u dzieci nie różni się od dawkowania u dorosłych.

W zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku poniżej 6 lat zaleca się dawki wynoszące 20 do 50 IU na kg masy ciała 3 lub 4 razy w tygodniu. Podawanie leku ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów zawierających czynnik VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego.

#### **Jak podaje się ADVATE**

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę.

Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

#### **W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE**

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE**

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

#### **W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE**

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradzenia się z lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej:

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

W przypadku dzieci nieleczonych wcześniej lekami zawierającymi czynnik VIII, przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać bardzo często (więcej niż 1 osoba na 10). Jednak u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), ryzyko jest niezbyt częste (mniej niż 1 osoba na 100). Jeżeli tak się stanie, leki pacjenta mogą przestać działać prawidłowo i u pacjenta może wystąpić utrzymujące się krwawienie. Jeżeli tak się stanie, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem..

**Bardzo częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku dzieci, które nie były wcześniej leczone lekami czynnika VIII).

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 osoby na 10)

Bóle głowy i gorączka.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 osoby na 100)

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia)), zawroty głowy, grypa, omdlenia, nietypowe bicie serca, czerwone i swędzące guzki na skórze, dyskomfort w klatce piersiowej, siniak w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych, zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (monocytów) i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

*Związane z zabiegiem chirurgicznym*

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

*Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego*

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

**Działania niepożądane o nieznanym częstości** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

**Dodatkowe działania niepożądane u dzieci**

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych swoistych dla wieku działań niepożądanych poza wytworzeniem inhibitorów u pacjentów uprzednio nieleczonych i powikłaniami związanymi z cewnikiem.

## **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek ADVATE**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

W okresie ważności blister z produktem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. W takim przypadku termin ważności leku wyznacza koniec tego 6-miesięcznego okresu lub data wydrukowana na blisterze, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę zakończenia 6-miesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać blister z produktem w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek ADVATE**

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 250, 500, 1000, 1500, 2000 lub 3000 IU oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

*Fiolka z rozpuszczalnikiem:* 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek ADVATE i co zawiera opakowanie**

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

### **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67



A-1221 Wiedeń  
Tel: +800 66838470  
e-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Wytwórcy**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
[safety@drugsalesltd.com](mailto:safety@drugsalesltd.com)

### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto: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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

**Instrukcja przygotowania i podawania leku**

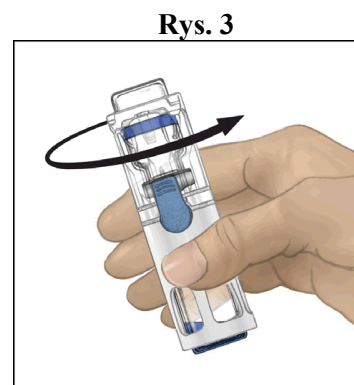
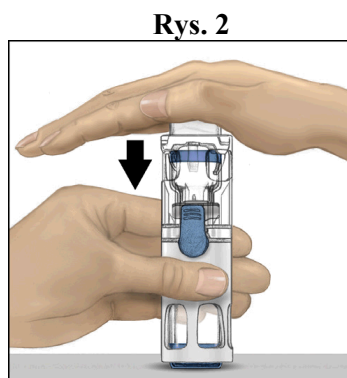
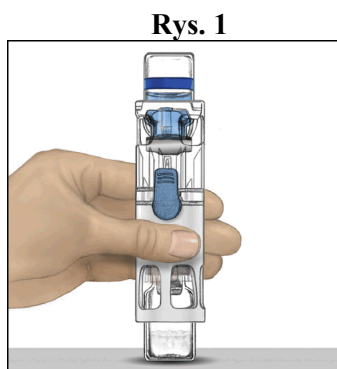
Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

**Instrukcja rekonstytucji**

- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i opakowaniu kartonowym.
  - Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zabezpieczona.
  - Po przygotowaniu nie przechowywać roztworu w lodówce.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zabezpieczony blister (zawiera fiołki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.

- Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
- Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
- Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



### Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

Podczas podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

#### Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
  - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
- Zdjąć niebieską nakrętkę z systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z systemem BAXJECT III.
  - Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
  - Odłączyć strzykawkę.
  - Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
  - Wszelkie pozostałości niezużytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

#### Leczenie doraźne

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl).

W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą.

Dawkę leku oraz częstość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

<b>Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)</b>	<b>Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)</b>
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpi ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**

oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### 1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym brakiem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się do leczenia krwawień i zapobiegania krwawieniom we wszystkich grupach wiekowych pacjentów z hemofilią A (uwarunkowane dziedzicznie zaburzenie krzepnięcia krwi spowodowane brakiem czynnika VIII).

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w całym procesie produkcji.

### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE

#### Kiedy nie stosować leku ADVATE

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADVATE należy omówić to z lekarzem. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to

przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji alergicznych takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

#### *Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII*

Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **Dzieci i młodzież**

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci (od 0 do 18 lat).

#### **ADVATE a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

#### **ADVATE zawiera sól**

Lek zawiera 10 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiole. Odpowiada to 0,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

#### **Niewłaściwe podanie leku ADVATE**

Należy unikać niewłaściwego podania (iniekcji do tętnicy lub poza żyłę), ponieważ może to prowadzić do łagodnych, krótkotrwałych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak siniaki i rumień.

### **3. Jak stosować lek ADVATE**

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, IU) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Ten lek należy zawsze stosować dokładnie według zaleceń lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

#### Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 IU na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

#### Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależę od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% normy)} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat)**

W przypadku leczenia krwawień dawkowanie u dzieci nie różni się od dawkowania u dorosłych.

W zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku poniżej 6 lat zaleca się dawki wynoszące 20 do 50 IU na kg masy ciała 3 lub 4 razy w tygodniu. Podawanie leku ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów zawierających czynnik VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego.

Ze względu na zmniejszenie objętości iniekcji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości ilość czasu na zatrzymanie iniekcji dodatkowo się zmniejsza. Dlatego zaleca się ostrożność podczas iniekcji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml, zwłaszcza u dzieci.

#### **Jak podaje się ADVATE**

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę.

Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

#### **W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE**

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE**

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

#### **W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE**

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradzenia się z lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej:

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

W przypadku dzieci nieleczonych wcześniej lekami zawierającymi czynnik VIII, przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać bardzo często (więcej niż 1 osoba na 10). Jednak u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), ryzyko jest niezbyt częste (mniej niż 1 osoba na 100). Jeżeli tak się stanie, leki pacjenta mogą przestać działać prawidłowo i u pacjenta może wystąpić utrzymujące się krwawienie. Jeżeli tak się stanie, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

**Bardzo częste działanie niepożądane** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku dzieci, które nie były wcześniej leczone lekami czynnika VIII).

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 osoby na 10)

Bóle głowy i gorączka.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 osoby na 100)

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia)), zawroty głowy, grypa, omdlenia, nietypowe bicie serca, czerwone i swędzące guzki na skórze, dyskomfort w klatce piersiowej, siniak w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych, zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (monocytów) i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

*Związane z zabiegiem chirurgicznym*

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

*Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego*

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

**Działania niepożądane o nieznanym częstości** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).



### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci**

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych swoistych dla wieku działań niepożądanych poza wytworzeniem inhibitorów u pacjentów uprzednio nieleczonej i powikłaniami związanymi z cewnikiem.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek ADVATE**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).  
Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywana w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. W takim przypadku termin ważności leku wyznacza koniec tego 6-miesięcznego okresu lub data wydrukowana na fiolce produktu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę zakończenia 6-miesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezwytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek ADVATE**

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 250, 500, 1000 lub 1500 IU oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

*Fiolka z rozpuszczalnikiem:* 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek ADVATE i co zawiera opakowanie**

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.  
Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

**Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wiedeń  
Tel: +800 66838470  
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

**Wytwórcy**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.


**Instrukcja przygotowania i podawania leku**

Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

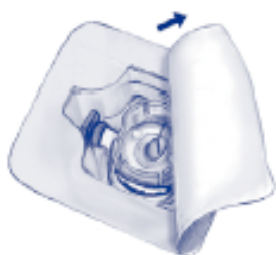
Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstrukcji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

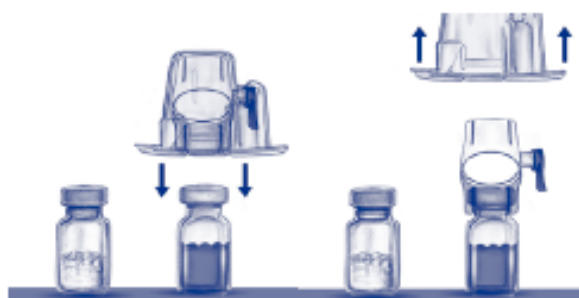
### Instrukcja rekonstytucji

- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i opakowaniu kartonowym.
  - Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowanie są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia, na co wskazuje symbol: .
  - Po przygotowaniu nie przechowywać roztworu w lodówce.
1. Jeżeli produkt znajduje się w lodówce, wyjąć zarówno fiolkę z proszkiem ADVATE jak i fiolkę z rozpuszczalnikiem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 15°C do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Zdjąć kapsle z fiolek proszku i rozpuszczalnika.
  4. Przebrać korki wacikami nasączonymi alkoholem. Umieścić fiolki na czystej płaskiej powierzchni.
  5. Bez dotykania zawartości (Rys. a) otworzyć opakowanie z przyrządem BAXJECT II odrywając papierową pokrywę. Nie wyjmować przyrządu z opakowania. Nie stosować, jeśli przyrząd BAXJECT II, system zabezpieczający jego jałowość lub opakowania są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.
  6. Obrócić opakowanie i przebić przezroczystym ostrzem z tworzywa sztucznego korek fiolki z rozpuszczalnikiem. Chwycić opakowanie za brzeg i ściągnąć je z przyrządu BAXJECT II (Rys. b). Nie zdejmować niebieskiej nakrętki z przyrządu BAXJECT II.
  7. Do rekonstytucji należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji znajdujących się w opakowaniu. Mając BAXJECT II połączony z fiolką rozpuszczalnika, całość odwrócić tak, aby fiołka z rozpuszczalnikiem znalazła się nad przyrządem. Białym ostrzem z tworzywa sztucznego przebić korek fiolki z proszkiem ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki z proszkiem ADVATE (Rys. c).
  8. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cała substancja nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Rys. a



Rys. b



Rys. c



### Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

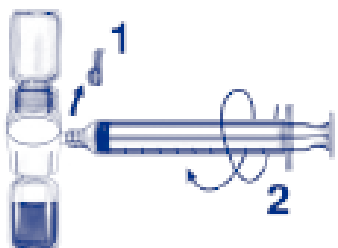
#### Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
- Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek).

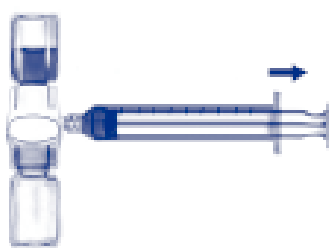
Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.

1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
5. Wszelkie pozostałości niezucytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d



Rys. e



Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą.

Dawkę leku oraz częstość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wylczone na podstawie wzoru.

Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.

Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)
<p><b>Zabiegi chirurgiczne</b></p> <p><i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.</p> <p><i>Duże</i></p>	<p>30 - 60</p> <p>80 - 100 (przed- i pooperacyjny)</p>	<p>Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.</p> <p>Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).</p>

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
**ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**

oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### 1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym brakiem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się do leczenia krwawień i zapobiegania krwawieniom we wszystkich grupach wiekowych pacjentów z hemofilią A (uwarunkowane dziedzicznie zaburzenie krzepnięcia krwi spowodowane brakiem czynnika VIII).

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w całym procesie produkcji.

### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE

#### Kiedy nie stosować leku ADVATE

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADVATE należy omówić to z lekarzem. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to

przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji alergicznych takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

#### *Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII*

Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **Dzieci i młodzież**

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci (od 0 do 18 lat).

#### **ADVATE a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

#### **ADVATE zawiera sól**

Lek zawiera 10 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiole. Odpowiada to 0,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

#### **Niewłaściwe podanie leku ADVATE**

Należy unikać niewłaściwego podania (iniekcji do tętnicy lub poza żyłę), ponieważ może to prowadzić do łagodnych, krótkotrwałych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak siniaki i rumień.

### **3. Jak stosować lek ADVATE**

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, IU) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.



Ten lek należy zawsze stosować dokładnie według zaleceń lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

#### Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 IU na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

#### Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależę od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (IU)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% normy)} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat)**

W przypadku leczenia krwawień dawkowanie u dzieci nie różni się od dawkowania u dorosłych.

W zapobieganiu krwawieniom u dzieci w wieku poniżej 6 lat zaleca się dawki wynoszące 20 do 50 IU na kg masy ciała 3 lub 4 razy w tygodniu. Podawanie leku ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów zawierających czynnik VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego.

Ze względu na zmniejszenie objętości iniekcji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości ilość czasu na zatrzymanie iniekcji dodatkowo się zmniejsza. Dlatego zaleca się ostrożność podczas iniekcji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml, zwłaszcza u dzieci.

#### **Jak podaje się ADVATE**

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę.

Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

#### **W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE**

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE**

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

#### **W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE**

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradzenia się z lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej:

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

W przypadku dzieci nieleczonych wcześniej lekami zawierającymi czynnik VIII, przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać bardzo często (więcej niż 1 osoba na 10). Jednak u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), ryzyko jest niezbyt częste (mniej niż 1 osoba na 100). Jeżeli tak się stanie, leki pacjenta mogą przestać działać prawidłowo i u pacjenta może wystąpić utrzymujące się krwawienie. Jeżeli tak się stanie, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

**Bardzo częste działanie niepożądane** (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku dzieci, które nie były wcześniej leczone lekami czynnika VIII).

**Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 osoby na 10)

Bóle głowy i gorączka.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u 1 osoby na 100)

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia)), zawroty głowy, grypa, omdlenia, nietypowe bicie serca, czerwone i swędzące guzki na skórze, dyskomfort w klatce piersiowej, siniak w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych, zwiększenie liczby pewnego rodzaju krwinek białych (monocytów) i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

*Związane z zabiegiem chirurgicznym*

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

*Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego*

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

**Działania niepożądane o nieznanym częstości** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci**

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych swoistych dla wieku działań niepożądanych poza wytworzeniem inhibitorów u pacjentów uprzednio nieleczonej i powikłaniami związanymi z cewnikiem.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek ADVATE**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).  
Nie zamrażać.

W okresie ważności blister z produktem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. W takim przypadku termin ważności leku wyznacza koniec tego 6-miesięcznego okresu lub data wydrukowana na blisterze, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę zakończenia 6-miesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać blister z produktem w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezwytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek ADVATE**

- Aktywną substancją jest oktokoż alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 250, 500, 1000 lub 1500 IU oktokoż alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

*Fiolka z rozpuszczalnikiem:* 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek ADVATE i co zawiera opakowanie**

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstrukcji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

**Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wiedeń  
Tel: +800 66838470  
e-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Wytwórcy**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
[safety@drugsalesltd.com](mailto:safety@drugsalesltd.com)

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto: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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

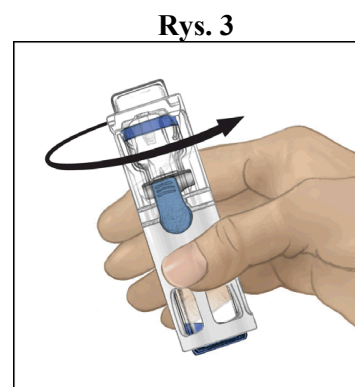
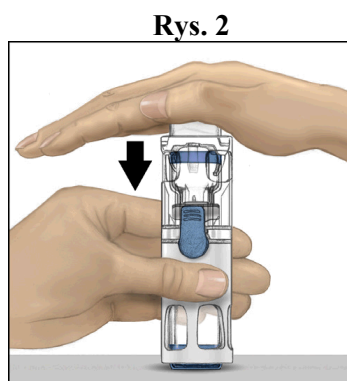
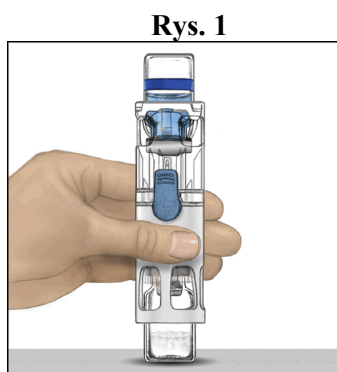
**Instrukcja przygotowania i podawania leku**

Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

### Instrukcja rekonstytucji

- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i opakowaniu kartonowym.
  - Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
  - Po przygotowaniu nie przechowywać roztworu w lodówce.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
  2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
  3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
  4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
  5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiolki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
  6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



### Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

Podczas podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

#### Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
  - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć niebieską nakrętkę z systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z systemem BAXJECT III.
  2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.

3. Odłączyć strzykawkę.
4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
5. Wszelkie pozostałości niezużytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

#### Leczenie doraźne

W przypadku następujących rodzajów krwawienia aktywność czynnika VIII w odpowiednim okresie nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu aktywności w osoczu (w % normy lub IU/dl). W celu ustalenia dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą.

Dawkę leku oraz częstość podawania należy w poszczególnych przypadkach dostosować do odpowiedzi klinicznej. W pewnych okolicznościach (np. obecność niskiego miana inhibitora) mogą być potrzebne dawki wyższe niż te wyliczone na podstawie wzoru.

Nasilenie krwawienia / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (w % lub IU/dl)	Częstość dawkowania (godziny) / Okres leczenia (dni)
<b>Krwawienie</b>		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej.	20 - 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez co najmniej 1 dzień dopóki krwawienie (na które wskazuje ból) nie ustąpi, lub do wygojenia.
Nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak.	30 - 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 - 24 godzin (8 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) przez 3 - 4 dni lub więcej dopóki nie ustąpią ból i ostre upośledzenie funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 12 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) dopóki zagrożenie nie ustąpi.
<b>Zabiegi chirurgiczne</b>		
<i>Drobne</i> Włącznie z ekstrakcją zębów.	30 - 60	Co 24 godziny (12 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia), przynajmniej 1 dzień dopóki nie dojdzie do wygojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 - 24 godzin (6 – 24 godzin w przypadku pacjentów poniżej 6. roku życia) do uzyskania odpowiedniego zagojenia się rany, potem kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie 30% do 60% (IU/dl).