

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 250 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa. Po rekonstituci obsahuje přípravek ADVATE přibližně 50 IU/ml lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu. Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,45 mmol sodíku (10 mg) v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek ADVATE je indikován pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. Pro případ anafylaktické reakce musí být ihned k dispozici resuscitační podpora.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které se vztahují ke standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), nebo v IU (podle mezinárodního standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (International Unit – IU) aktivity faktoru VIII se rovná množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand (dle potřeby)

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadovaný vzestup faktoru VIII (\%)} \times 0,5.$$

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka 1 může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech		
Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemožnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Jako vodítko k určení dávky a frekvence opakovaných infuzí se doporučuje adekvátní stanovení plazmatických hladin faktoru VIII v průběhu léčby. Zejména v případě větších chirurgických zásahů je přesné sledování substituční terapie pomocí testování plazmatické aktivity faktoru VIII nezbytné. Jednotliví pacienti se mohou lišit svou odpovědí na faktor VIII dosahováním různých hodnot obnovy faktoru VIII *in vivo* a vykazováním různého poločasů.

Profylaxe

Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Pediatrická populace

Při léčbě on demand (dle potřeby) se dávkování u pediatrických pacientů (od narození až do 18 let) neliší od dávkování u dospělých pacientů. U pacientů mladších 6 let se k profylaktické léčbě doporučují dávky faktoru VIII 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3krát až 4krát týdně.

Způsob podání

ADVATE má být podáván intravenózně. V případě, že aplikaci provádí nezdravotník, je třeba zajistit jeho odpovídající proškolení.

Rychlost podávání má být přizpůsobena tomu, jak to pacientovi nejlépe vyhovuje, maximálně 10 ml/min.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez přítomnosti cizích částic a má pH 6,7 až 7,3.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ADVATE byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu (včetně anafylaxe). Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, pacienti musí ihned přerušit používání přípravku a kontaktovat svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípot, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku je nutné postupovat podle standardních léčebných metod pro léčbu šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Komplikace léčby související s použitím katétru

Pokud je potřeba centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), je nutné zvážit riziko komplikací ve vztahu k CVAD včetně místních infekcí, bakterémie a trombózy katétru.

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ADVATE pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné přesně dohledat, jaká šarže léčivého přípravku byla pacientovi podána.

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie u zvířat nebyly s faktorem VIII prováděny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván během těhotenství a kojení pouze v jasných indikacích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem ADVATE zahrnovaly 418 pacientů s alespoň jednou expozicí přípravku ADVATE; bylo při nich nahlášeno celkem 93 nežádoucích účinků léčiva (NÚ). NÚ, které se vyskytovaly s nejvyšší frekvencí, byly vývoj neutralizujících protilátek faktoru VIII (inhibitorů), bolest hlavy a horečka.

Alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (mezi které patří angioedém, pálení nebo bodání v místě infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nevolnost, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech progredovat do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Může být pozorován vývoj protilátek proti myšímú a/nebo křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADVATE. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka 2 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích a na základě spontánních hlášení. Tabulka je v souladu s klasifikací tříd orgánových systémů MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Infekce a infestace	Chřipka	Méně časté
	Laryngitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) ^d Velmi časté (PUP) ^d
	Lymfangiitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať	Méně časté
	Zhoršení paměti	Méně časté
	Synkopa	Méně časté
	Třes	Méně časté
	Migréna	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté
Poruchy oka	Zánět oka	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
	Návaly horka	Méně časté
	Bledost	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Méně časté
	Bolest v horní části břicha	Méně časté
	Nauzea	Méně časté
	Zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění	Méně časté

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
	Vyrážka	Méně časté
	Nadměrné pocení	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Periferní edém	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Nepříjemné pocity	Méně časté
	Hematom místa punkce cév	Méně časté
	Únava	Není známo
	Reakce v místě injekce	Není známo
	Malátnost	Není známo
	Vyšetření	Zvýšený počet monocytů
Snížení hladiny koagulačního faktoru VIII ^b		Méně časté
Snížený hematokrit		Méně časté
Abnormální laboratorní testy		Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Procedurální komplikace	Méně časté
	Krvácení po léčebném postupu	Méně časté
	Reakce v místě podání	Méně časté

- a) Vypočtené na základě celkového počtu pacientů, kteří dostávali přípravek ADVATE (418).
- b) Neočekávané snížení hladiny koagulačního faktoru VIII se objevilo u jednoho pacienta při kontinuální infuzi ADVATE po chirurgickém výkonu (pooperační dny 10 - 14). Během tohoto období byla po celou dobu zachována hemostáza a hladiny faktoru VIII v plazmě i míra clearance se upravily na dostatečné hodnoty do pooperačního dne 15. Testy na stanovení inhibitoru faktoru VIII, provedené po dokončení kontinuální infuze a při ukončení studie, byly negativní.
- c) Nežádoucí účinky jsou vysvětleny v následující části.
- d) Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

Z 229 léčených pacientů, u kterých byly zjišťovány protilátky proti CHO (ovariální buňky čínského křečička) buněčnému proteinu, byl u 3 zjištěn statisticky významný vzestupný trend v titrech, u 4 byly nalezeny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí, ale neměl žádné klinické symptomy. Z 229 léčených pacientů, u nichž byly zjišťovány protilátky proti myším IgG, se u 10 vyskytl statisticky významný vzestupný trend, u 2 byly zjištěny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí. U čtyř z těchto pacientů byly hlášeny izolované případy urtikárie, svědění, vyrážky a lehce zvýšeného počtu eozinofilů během opakovaných expozicí studovanému přípravku.

Hypersenzitivita

Mezi reakce alergického typu patří anafylaxe. Projevují se jako závrať, parestezie, vyrážka, zrudnutí, otok obličeje, kopřivka a pruritus.

Pediatriká populace

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné rozdíly specifické pro věk kromě tvorby inhibitorů u dosud neléčených pediatrických pacientů (PUP) a komplikace léčby související s použitím katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: krevní koagulační faktory VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) s různými fyziologickými funkcemi. ADVATE obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII (oktokog alfa), glykoprotein, který je biologicky ekvivalentní glykoproteinu faktoru VIII obsaženém v lidské plazmě.

Oktokog alfa je glykoprotein sestávající z 2332 aminokyselin s přibližnou molekulární hmotností 280 kD. Po infuzi hemofilickému pacientovi se oktokog alfa váže na endogenní von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který akceleruje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin potom konvertuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženými hodnotami aktivity faktoru VIII a má za následek silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, ať už spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Hladiny faktoru VIII v plazmě se zvyšují substituční terapií, která umožňuje dočasnou úpravu nedostatku faktoru VIII a úpravu sklonu ke krvácení.

Nashromáždili jsme data o navození imunotolerance (ITI) u pacientů s inhibitory. V podstudii studie 060103 u dříve neléčených pacientů (PUP) byly léčebné zákroky ITI zdokumentovány u 11 PUP. Retrospektivní analýza tabulky byla provedena u 30 pediatrických subjektů léčených ITI (ve studii 060703). V neinterventním prospektivním registru (PASS-INT-004) bylo zdokumentováno 44 pediatrických a dospělých subjektů, z nichž 36 dokončilo ITI léčbu. Data prokazují, že lze dosáhnout imunotolerance.

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII ≥ 1 % při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADVATE u všech podskupin pediatrické populace s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) u „navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII), u nichž se vyvinuly inhibitory faktoru VIII“ a „léčby a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII)“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s ADVATE byly prováděny u dříve léčených pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilií A (výchozí faktor VIII ≤ 2 %). Vzorky plazmy byly analyzovány v centrální laboratoři s použitím jednostupňového koagulačního testu.

Farmakokinetické parametry, které byly součástí farmakokinetické analytické sady dle protokolu, jsou založeny na údajích od celkem 195 subjektů se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %). Farmakokinetické parametry byly shrnuty dle kategorií těchto analýz u kojenců (1 měsíc až < 2 roky), dětí (2 až < 5 let), starších dětí (5 až < 12 let), dospívajících (12 až < 18 let) a dospělých (18 let nebo více), přičemž věk byl definován jako věk v době infuze ke stanovení farmakokinetiky.

Tabulka 3 Souhrn farmakokinetických parametrů ADVATE dle věkových skupin se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %)					
Parametr (průměr ± směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Úprava přírůstkové recovery v C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poločas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Vypočteno jako (C_{max} – výchozí hladina faktoru VIII) děleno dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximální naměřená hladina faktoru VIII po infuzi.

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas (t_{1/2}) byly u malých dětí (do 6 let věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetické údaje o ADVATE u dříve neléčených pacientů nejsou v současnosti k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, lokální toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek
Mannitol

Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Jeho chemická i fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci však byla prokázána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. Konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě musí být zaznamenán na krabičku přípravku. Přípravek nesmí být vrácen zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Uchovávejte lahvičku přípravku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Uchovávejte těsně uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička s práškem i injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou ze skla třídy I, uzavřené chlorobutylovými nebo bromobutylovými pryžovými zátkami. Výrobek se dodává v jedné z následujících konfigurací:

- Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Každé balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s 5 ml rozpouštědla a pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II).
- Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Každé balení obsahuje systém BAXJECT III v těsně uzavřeném blistru připravený k použití (injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou předem sestaveny se systémem pro rekonstituci).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nedošlo ke změně jeho barvy.

Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

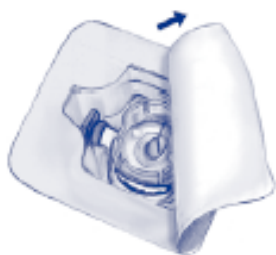
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

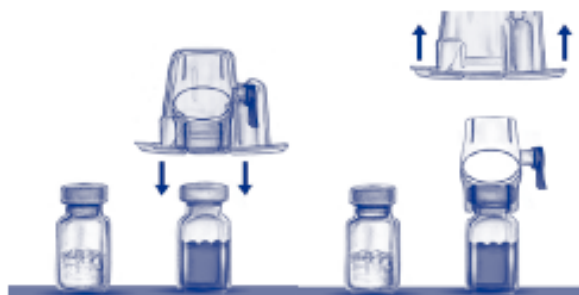
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

- K rekonstituci použijte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, která je součástí balení.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 - Má být použit aseptický postup
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).
 8. Rozpusťte materiál jemným krouživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



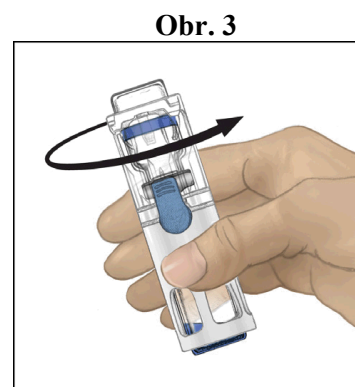
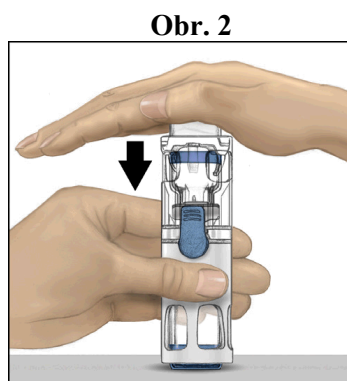
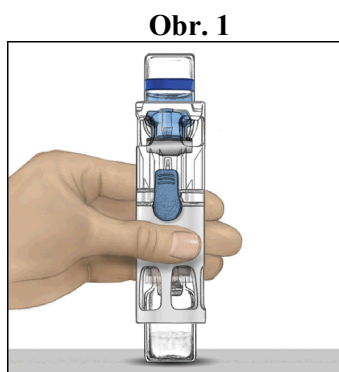
Obr. C



Rekonstituce se systémem BAXJECT III

- Pokud víčko zcela neutěšňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.

- Otevřete balení přípravku ADVATE odloupenutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
- Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
- Jednou rukou přidržujte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
- Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kroužte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.



Podávání

Použijte aseptický postup

Parenterální léčivé přípravky by se měly před podáním zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic, kdykoliv to roztok a obal dovolí. Lze použít pouze čirý a bezbarvý roztok.

- Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II/BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II/BAXJECT III.
- Obraťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
- Odpojte stříkačku.
- Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injikuje intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu. Před a během podávání ADVATE je třeba měřit tepovou frekvenci. Kdyby došlo k významnému zrychlení, po snížení rychlosti podávání nebo po dočasném přerušení injekce symptomy obvykle rychle zmizí. (Viz body 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/001

EU/1/03/271/011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 500 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa. Po rekonstituci obsahuje přípravek ADVATE přibližně 100 IU/ml lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu. Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,45 mmol sodíku (10 mg) v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.
Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek ADVATE je indikován pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. Pro případ anafylaktické reakce musí být ihned k dispozici resuscitační podpora.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které se vztahují ke standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), nebo v IU (podle mezinárodního standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (International Unit – IU) aktivity faktoru VIII se rovná množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand (dle potřeby)

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadovaný vzestup faktoru VIII (\%)} \times 0,5.$$

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka 1 může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech		
Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemohoucnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Jako vodítko k určení dávky a frekvence opakovaných infuzí se doporučuje adekvátní stanovení plazmatických hladin faktoru VIII v průběhu léčby. Zejména v případě větších chirurgických zásahů je přesné sledování substituční terapie pomocí testování plazmatické aktivity faktoru VIII nezbytné. Jednotliví pacienti se mohou lišit svou odpovědí na faktor VIII dosahováním různých hodnot obnovy faktoru VIII *in vivo* a vykazováním různého poločasu.

Profylaxe

Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Pediatrická populace

Při léčbě on demand (dle potřeby) se dávkování u pediatrických pacientů (od narození až do 18 let) neliší od dávkování u dospělých pacientů. U pacientů mladších 6 let se k profylaktické léčbě doporučují dávky faktoru VIII 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3krát až 4krát týdně.

Způsob podání

ADVATE má být podáván intravenózně. V případě, že aplikaci provádí nezdravotník, je třeba zajistit jeho odpovídající proškolení.

Rychlost podávání má být přizpůsobena tomu, jak to pacientovi nejlépe vyhovuje, maximálně 10 ml/min.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez přítomnosti cizích částic a má pH 6,7 až 7,3.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ADVATE byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu (včetně anafylaxe). Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, pacienti musí ihned přerušit používání přípravku a kontaktovat svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípot, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku je nutné postupovat podle standardních léčebných metod pro léčbu šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Komplikace léčby související s použitím katétru

Pokud je potřeba centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), je nutné zvážit riziko komplikací ve vztahu k CVAD včetně místních infekcí, bakterémie a trombózy katétru.

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ADVATE pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné přesně dohledat, jaká šarže léčivého přípravku byla pacientovi podána.

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie u zvířat nebyly s faktorem VIII prováděny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván během těhotenství a kojení pouze v jasných indikacích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem ADVATE zahrnovaly 418 pacientů s alespoň jednou expozicí přípravku ADVATE; bylo při nich nahlášeno celkem 93 nežádoucích účinků léčiva (NÚ). NÚ, které se vyskytovaly s nejvyšší frekvencí, byly vývoj neutralizujících protilátek faktoru VIII (inhibitorů), bolest hlavy a horečka.

Alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (mezi které patří angioedém, pálení nebo bodání v místě infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nevolnost, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech progredovat do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Může být pozorován vývoj protilátek proti myšímú a/nebo křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADVATE. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka 2 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích a na základě spontánních hlášení. Tabulka je v souladu s klasifikací tříd orgánových systémů MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Infekce a infestace	Chřipka	Méně časté
	Laryngitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) ^d Velmi časté (PUP) ^d
	Lymfangiitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať	Méně časté
	Zhoršení paměti	Méně časté
	Synkopa	Méně časté
	Třes	Méně časté
	Migréna	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté
Poruchy oka	Zánět oka	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
	Návaly horka	Méně časté
	Bledost	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Méně časté
	Bolest v horní části břicha	Méně časté
	Nauzea	Méně časté
	Zvracení	Méně časté

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté
	Nadměrné pocení	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Periferní edém	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Nepříjemné pocity	Méně časté
	Hematom místa punkce cév	Méně časté
	Únava	Není známo
	Reakce v místě injekce	Není známo
	Malátnost	Není známo
	Vyšetření	Zvýšený počet monocytů
Snížení hladiny koagulačního faktoru VIII ^b		Méně časté
Snížený hematokrit		Méně časté
Abnormální laboratorní testy		Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Procedurální komplikace	Méně časté
	Krvácení po léčebném postupu	Méně časté
	Reakce v místě podání	Méně časté

- a) Vypočtené na základě celkového počtu pacientů, kteří dostávali přípravek ADVATE (418).
- b) Neočekávané snížení hladiny koagulačního faktoru VIII se objevilo u jednoho pacienta při kontinuální infuzi ADVATE po chirurgickém výkonu (pooperační dny 10 - 14). Během tohoto období byla po celou dobu zachována hemostáza a hladiny faktoru VIII v plazmě i míra clearance se upravily na dostatečné hodnoty do pooperačního dne 15. Testy na stanovení inhibitoru faktoru VIII, provedené po dokončení kontinuální infuze a při ukončení studie, byly negativní.
- c) Nežádoucí účinky jsou vysvětleny v následující části.
- d) Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

Z 229 léčených pacientů, u kterých byly zjišťovány protilátky proti CHO (ovariální buňky čínského křečička) buněčnému proteinu, byl u 3 zjištěn statisticky významný vzestupný trend v titrech, u 4 byly nalezeny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí, ale neměl žádné klinické symptomy. Z 229 léčených pacientů, u nichž byly zjišťovány protilátky proti myším IgG, se u 10 vyskytl statisticky významný vzestupný trend, u 2 byly zjištěny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí. U čtyř z těchto pacientů byly hlášeny izolované případy urtikárie, svědění, vyrážky a lehce zvýšeného počtu eozinofilů během opakovaných expozicí studovanému přípravku.

Hypersenzitivita

Mezi reakce alergického typu patří anafylaxe. Projevují se jako závrať, parestezie, vyrážka, zrudnutí, otok obličeje, kopřivka a pruritus.

Pediatriká populace

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné rozdíly specifické pro věk kromě tvorby inhibitorů u dosud neléčených pediatrických pacientů (PUP) a komplikace léčby související s použitím katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: krevní koagulační faktory VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) s různými fyziologickými funkcemi. ADVATE obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII (oktokog alfa), glykoprotein, který je biologicky ekvivalentní glykoproteinu faktoru VIII obsaženém v lidské plazmě.

Oktokog alfa je glykoprotein sestávající z 2332 aminokyselin s přibližnou molekulární hmotností 280 kD. Po infuzi hemofilickému pacientovi se oktokog alfa váže na endogenní von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který akceleruje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin potom konvertuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženými hodnotami aktivity faktoru VIII a má za následek silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, ať už spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Hladiny faktoru VIII v plazmě se zvyšují substituční terapií, která umožňuje dočasnou úpravu nedostatku faktoru VIII a úpravu sklonu ke krvácení.

Nashromáždili jsme data o navození imunotolerance (ITI) u pacientů s inhibitory. V podstudii studie 060103 u dříve neléčených pacientů (PUP) byly léčebné zákroky ITI zdokumentovány u 11 PUP. Retrospektivní analýza tabulky byla provedena u 30 pediatrických subjektů léčených ITI (ve studii 060703). V neinterventním prospektivním registru (PASS-INT-004) bylo zdokumentováno 44 pediatrických a dospělých subjektů, z nichž 36 dokončilo ITI léčbu. Data prokazují, že lze dosáhnout imunotolerance.

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII ≥ 1 % při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADVATE u všech podskupin pediatrické populace s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) u „navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII), u nichž se vyvinuly inhibitory faktoru VIII“ a „léčby a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII)“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s ADVATE byly prováděny u dříve léčených pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilií A (výchozí faktor VIII ≤ 2 %). Vzorky plazmy byly analyzovány v centrální laboratoři s použitím jednostupňového koagulačního testu.

Farmakokinetické parametry, které byly součástí farmakokinetické analytické sady dle protokolu, jsou založeny na údajích od celkem 195 subjektů se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %). Farmakokinetické parametry byly shrnuty dle kategorií těchto analýz u kojenců (1 měsíc až < 2 roky), dětí (2 až < 5 let), starších dětí (5 až < 12 let), dospívajících (12 až < 18 let) a dospělých (18 let nebo více), přičemž věk byl definován jako věk v době infuze ke stanovení farmakokinetiky.

Tabulka 3 Souhrn farmakokinetických parametrů ADVATE dle věkových skupin se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %)					
Parametr (průměr \pm směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková 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
Úprava přírůstkové recovery v C_{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poločas (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
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (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
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Vypočteno jako (C_{max} – výchozí hladina faktoru VIII) děleno dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximální naměřená hladina faktoru VIII po infuzi.

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas ($t_{1/2}$) byly u malých dětí (do 6 let věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetické údaje o ADVATE u dříve neléčených pacientů nejsou v současnosti k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, lokální toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol
Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Jeho chemická i fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci však byla prokázána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. Konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě musí být zaznamenáno na krabičku přípravku. Přípravek nesmí být vrácen zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Uchovávejte lahvičku přípravku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Uchovávejte těsně uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička s práškem i injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou ze skla třídy I, uzavřené chlorobutylovými nebo bromobutylovými pryžovými zátkami. Výrobek se dodává v jedné z následujících konfigurací:

- Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Každé balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s 5 ml rozpouštědla a pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II).
- Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Každé balení obsahuje systém BAXJECT III v těsně uzavřeném blistru připravený k použití (injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou předem sestaveny se systémem pro rekonstituci).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nedošlo ke změně jeho barvy.

Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

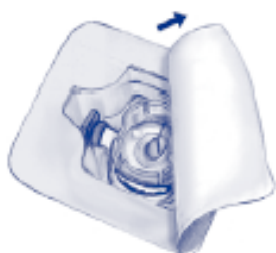
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

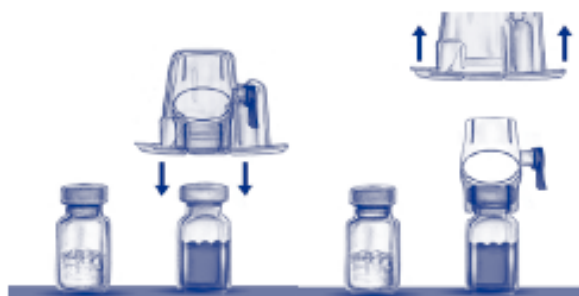
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

- K rekonstituci použijte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, která je součástí balení.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 - Má být použit aseptický postup
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).
 8. Rozpusťte materiál jemným kruživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B

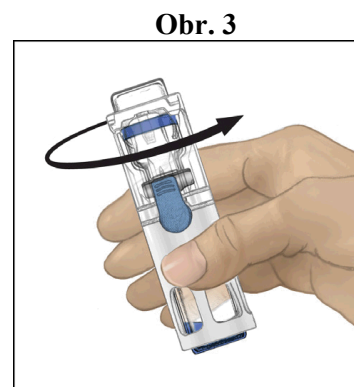
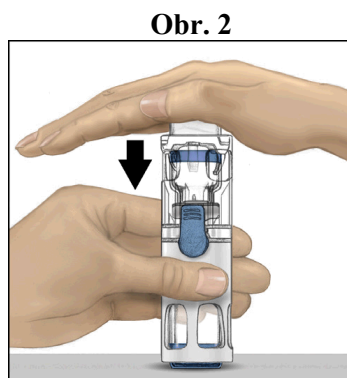
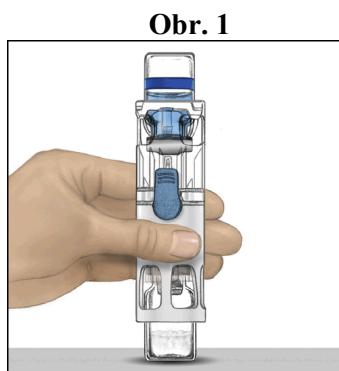


Obr. C



Rekonstituce se systémem BAXJECT III

- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
- 1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
- 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.
- 3. Otevřete balení přípravku ADVATE odloupenutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
- 4. Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
- 5. Jednou rukou přidržíte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
- 6. Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kružíte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.



Podávání

Použijte aseptický postup

Parenterální léčivé přípravky by se měly před podáním zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic, kdykoliv to roztok a obal dovolí. Lze použít pouze čirý a bezbarvý roztok.

1. Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II/BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Obráťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
3. Odpojte stříkačku.
4. Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injikujte intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu. Před a během podávání ADVATE je třeba měřit tepovou frekvenci. Kdyby došlo k významnému zrychlení, po snížení rychlosti podávání nebo po dočasném přerušení injekce symptomy obvykle rychle zmizí. (Viz body 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň
Rakousko

medinfoEMA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/002

EU/1/03/271/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 1000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa. Po rekonstituci obsahuje přípravek ADVATE přibližně 200 IU/ml lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu. Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,45 mmol sodíku (10 mg) v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek ADVATE je indikován pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. Pro případ anafylaktické reakce musí být ihned k dispozici resuscitační podpora.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které se vztahují ke standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), nebo v IU (podle mezinárodního standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (International Unit – IU) aktivity faktoru VIII se rovná množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand (dle potřeby)

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadovaný vzestup faktoru VIII (\%)} \times 0,5.$$

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka 1 může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech		
Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemohoucnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Jako vodítko k určení dávky a frekvence opakovaných infuzí se doporučuje adekvátní stanovení plazmatických hladin faktoru VIII v průběhu léčby. Zejména v případě větších chirurgických zásahů je přesné sledování substituční terapie pomocí testování plazmatické aktivity faktoru VIII nezbytné. Jednotliví pacienti se mohou lišit svou odpovědí na faktor VIII dosahováním různých hodnot obnovy faktoru VIII *in vivo* a vykazováním různého poločasů.

Profylaxe

Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Pediatrická populace

Při léčbě on demand (dle potřeby) se dávkování u pediatrických pacientů (od narození až do 18 let) neliší od dávkování u dospělých pacientů. U pacientů mladších 6 let se k profylaktické léčbě doporučují dávky faktoru VIII 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3krát až 4krát týdně.

Způsob podání

ADVATE má být podáván intravenózně. V případě, že aplikaci provádí nezdravotník, je třeba zajistit jeho odpovídající proškolení.

Rychlost podávání má být přizpůsobena tomu, jak to pacientovi nejlépe vyhovuje, maximálně 10 ml/min.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez přítomnosti cizích částic a má pH 6,7 až 7,3.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ADVATE byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu (včetně anafylaxe). Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, pacienti musí ihned přerušit používání přípravku a kontaktovat svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípot, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku je nutné postupovat podle standardních léčebných metod pro léčbu šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Komplikace léčby související s použitím katétru

Pokud je potřeba centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), je nutné zvážit riziko komplikací ve vztahu k CVAD včetně místních infekcí, bakterémie a trombózy katétru.

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ADVATE pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné přesně dohledat, jaká šarže léčivého přípravku byla pacientovi podána.

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie u zvířat nebyly s faktorem VIII prováděny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván během těhotenství a kojení pouze v jasných indikacích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem ADVATE zahrnovaly 418 pacientů s alespoň jednou expozicí přípravku ADVATE; bylo při nich nahlášeno celkem 93 nežádoucích účinků léčiva (NÚ). NÚ, které se vyskytovaly s nejvyšší frekvencí, byly vývoj neutralizujících protilátek faktoru VIII (inhibitorů), bolest hlavy a horečka.

Alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (mezi které patří angioedém, pálení nebo bodání v místě infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nevolnost, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech progredovat do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Může být pozorován vývoj protilátek proti myšímú a/nebo křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADVATE. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka 2 uvádí frekvenci výskytu nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích a na základě spontánních hlášení. Tabulka je v souladu s klasifikací tříd orgánových systémů MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Infekce a infestace	Chřipka	Méně časté
	Laryngitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) ^d Velmi časté (PUP) ^d
	Lymfangiitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať	Méně časté
	Zhoršení paměti	Méně časté
	Synkopa	Méně časté
	Třes	Méně časté
	Migréna	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté
Poruchy oka	Zánět oka	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
	Návaly horka	Méně časté
	Bledost	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Méně časté
	Bolest v horní části břicha	Méně časté
	Nauzea	Méně časté
	Zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
	Nadměrné pocení	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Periferní edém	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Nepříjemné pocity	Méně časté
	Hematom místa punkce cév	Méně časté
	Únava	Není známo
	Reakce v místě injekce	Není známo
	Malátnost	Není známo
	Vyšetření	Zvýšený počet monocytů
Snížení hladiny koagulačního faktoru VIII ^b		Méně časté
Snížený hematokrit		Méně časté
Abnormální laboratorní testy		Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Procedurální komplikace	Méně časté
	Krvácení po léčebném postupu	Méně časté
	Reakce v místě podání	Méně časté

- a) Vypočtené na základě celkového počtu pacientů, kteří dostávali přípravek ADVATE (418).
- b) Neočekávané snížení hladiny koagulačního faktoru VIII se objevilo u jednoho pacienta při kontinuální infuzi ADVATE po chirurgickém výkonu (pooperační dny 10 - 14). Během tohoto období byla po celou dobu zachována hemostáza a hladiny faktoru VIII v plazmě i míra clearance se upravily na dostatečné hodnoty do pooperačního dne 15. Testy na stanovení inhibitoru faktoru VIII, provedené po dokončení kontinuální infuze a při ukončení studie, byly negativní.
- c) Nežádoucí účinky jsou vysvětleny v následující části.
- d) Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

Z 229 léčených pacientů, u kterých byly zjišťovány protilátky proti CHO (ovariální buňky čínské křečičky) buněčnému proteinu, byl u 3 zjištěn statisticky významný vzestupný trend v titrech, u 4 byly nalezeny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí, ale neměl žádné klinické symptomy. Z 229 léčených pacientů, u nichž byly zjišťovány protilátky proti myším IgG, se u 10 vyskytl statisticky významný vzestupný trend, u 2 byly zjištěny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí. U čtyř z těchto pacientů byly hlášeny izolované případy urtikárie, svědění, vyrážky a lehce zvýšeného počtu eozinofilů během opakovaných expozicí studovanému přípravku.

Hypersenzitivita

Mezi reakce alergického typu patří anafylaxe. Projevují se jako závrať, parestezie, vyrážka, zrudnutí, otok obličeje, kopřivka a pruritus.

Pediatriká populace

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné rozdíly specifické pro věk kromě tvorby inhibitorů u dosud neléčených pediatrických pacientů (PUP) a komplikace léčby související s použitím katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: krevní koagulační faktory VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) s různými fyziologickými funkcemi. ADVATE obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII (oktokog alfa), glykoprotein, který je biologicky ekvivalentní glykoproteinu faktoru VIII obsaženém v lidské plazmě.

Oktokog alfa je glykoprotein sestávající z 2332 aminokyselin s přibližnou molekulární hmotností 280 kD. Po infuzi hemofilickému pacientovi se oktokog alfa váže na endogenní von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který akceleruje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin potom konvertuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženými hodnotami aktivity faktoru VIII a má za následek silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, ať už spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Hladiny faktoru VIII v plazmě se zvyšují substituční terapií, která umožňuje dočasnou úpravu nedostatku faktoru VIII a úpravu sklonu ke krvácení.

Nashromáždili jsme data o navození imunotolerance (ITI) u pacientů s inhibitory. V podstudii studie 060103 u dříve neléčených pacientů (PUP) byly léčebné zákroky ITI zdokumentovány u 11 PUP. Retrospektivní analýza tabulky byla provedena u 30 pediatrických subjektů léčených ITI (ve studii 060703). V neinterventním prospektivním registru (PASS-INT-004) bylo zdokumentováno 44 pediatrických a dospělých subjektů, z nichž 36 dokončilo ITI léčbu. Data prokazují, že lze dosáhnout imunotolerance.

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII ≥ 1 % při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADVATE u všech podskupin pediatrické populace s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) u „navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII), u nichž se vyvinuly inhibitory faktoru VIII“ a „léčby a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII)“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s ADVATE byly prováděny u dříve léčených pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilií A (výchozí faktor VIII ≤ 2 %). Vzorky plazmy byly analyzovány v centrální laboratoři s použitím jednostupňového koagulačního testu.

Farmakokinetické parametry, které byly součástí farmakokinetické analytické sady dle protokolu, jsou založeny na údajích od celkem 195 subjektů se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %). Farmakokinetické parametry byly shrnuty dle kategorií těchto analýz u kojenců (1 měsíc až < 2 roky), dětí (2 až < 5 let), starších dětí (5 až < 12 let), dospívajících (12 až < 18 let) a dospělých (18 let nebo více), přičemž věk byl definován jako věk v době infuze ke stanovení farmakokinetiky.

Tabulka 3 Souhrn farmakokinetických parametrů ADVATE dle věkových skupin se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %)					
Parametr (průměr ± směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Úprava přírůstkové recovery v C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poločas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Vypočteno jako (C_{max} – výchozí hladina faktoru VIII) děleno dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximální naměřená hladina faktoru VIII po infuzi.

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas (t_{1/2}) byly u malých dětí (do 6 let věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetické údaje o ADVATE u dříve neléčených pacientů nejsou v současnosti k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, lokální toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek
Mannitol

Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Jeho chemická i fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci však byla prokázána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. Konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě musí být zaznamenáno na krabičku přípravku. Přípravek nesmí být vrácen zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Uchovávejte lahvičku přípravku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Uchovávejte těsně uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička s práškem i injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou ze skla třídy I, uzavřené chlorobutylovými nebo bromobutylovými pryžovými zátkami. Výrobek se dodává v jedné z následujících konfigurací:

- Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Každé balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s 5 ml rozpouštědla a pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II).
- Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Každé balení obsahuje systém BAXJECT III v těsně uzavřeném blistru připravený k použití (injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou předem sestaveny se systémem pro rekonstituci).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nedošlo ke změně jeho barvy.

Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

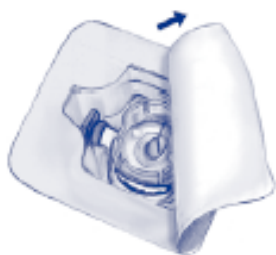
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

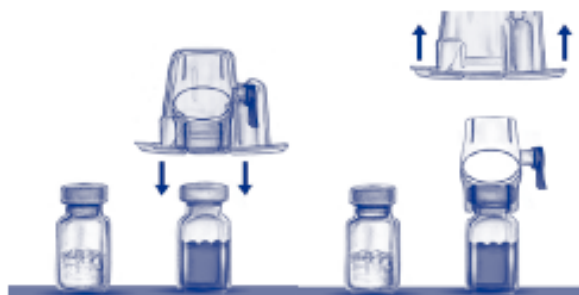
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

- K rekonstituci použijte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, která je součástí balení.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 - Má být použit aseptický postup
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).
 8. Rozpusťte materiál jemným krouživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



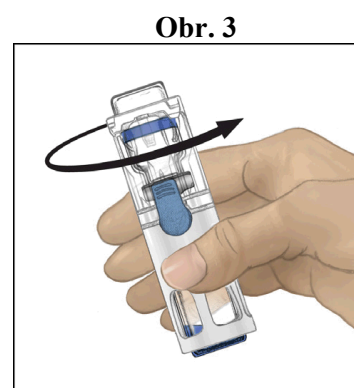
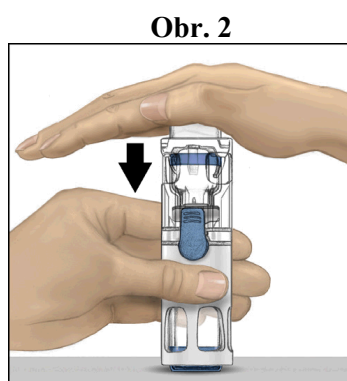
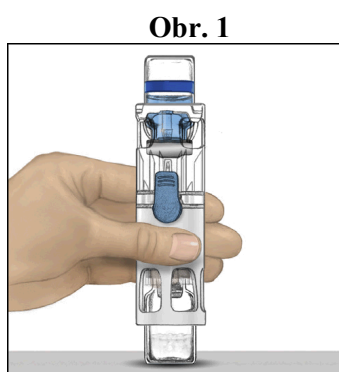
Obr. C



Rekonstituce se systémem BAXJECT III

- Pokud víčko zcela neutěšňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.

- Otevřete přípravku ADVATE odloupenutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
- Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
- Jednou rukou přidržujte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
- Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kroužte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.



Podávání

Použijte aseptický postup

Parenterální léčivé přípravky by se měly před podáním zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic, kdykoliv to roztok a obal dovolí. Lze použít pouze čirý a bezbarvý roztok.

- Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II/BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II/BAXJECT III.
- Obraťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
- Odpojte stříkačku.
- Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injikujte intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu. Před a během podávání ADVATE je třeba měřit tepovou frekvenci. Kdyby došlo k významnému zrychlení, po snížení rychlosti podávání nebo po dočasném přerušení injekce symptomy obvykle rychle zmizí. (Viz body 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 1500 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa. Po rekonstituci obsahuje přípravek ADVATE přibližně 300 IU/ml lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu. Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,45 mmol sodíku (10 mg) v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek ADVATE je indikován pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. Pro případ anafylaktické reakce musí být ihned k dispozici resuscitační podpora.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které se vztahují ke standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), nebo v IU (podle mezinárodního standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (International Unit – IU) aktivity faktoru VIII se rovná množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand (dle potřeby)

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadovaný vzestup faktoru VIII (\%)} \times 0,5.$$

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka 1 může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech		
Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemohoucnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Jako vodítko k určení dávky a frekvence opakovaných infuzí se doporučuje adekvátní stanovení plazmatických hladin faktoru VIII v průběhu léčby. Zejména v případě větších chirurgických zásahů je přesné sledování substituční terapie pomocí testování plazmatické aktivity faktoru VIII nezbytné. Jednotliví pacienti se mohou lišit svou odpovědí na faktor VIII dosahováním různých hodnot obnovy faktoru VIII *in vivo* a vykazováním různého poločasů.

Profylaxe

Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Pediatrická populace

Při léčbě on demand (dle potřeby) se dávkování u pediatrických pacientů (od narození až do 18 let) neliší od dávkování u dospělých pacientů. U pacientů mladších 6 let se k profylaktické léčbě doporučují dávky faktoru VIII 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3krát až 4krát týdně.

Způsob podání

ADVATE má být podáván intravenózně. V případě, že aplikaci provádí nezdravotník, je třeba zajistit jeho odpovídající proškolení.

Rychlost podávání má být přizpůsobena tomu, jak to pacientovi nejlépe vyhovuje, maximálně 10 ml/min.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez přítomnosti cizích částic a má pH 6,7 až 7,3.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ADVATE byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu (včetně anafylaxe). Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, pacienti musí ihned přerušit používání přípravku a kontaktovat svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípot, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku je nutné postupovat podle standardních léčebných metod pro léčbu šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění

i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Komplikace léčby související s použitím katétru

Pokud je potřeba centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), je nutné zvážit riziko komplikací ve vztahu k CVAD včetně místních infekcí, bakterémie a trombózy katétru.

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ADVATE pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné přesně dohledat, jaká šarže léčivého přípravku byla pacientovi podána.

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie u zvířat nebyly s faktorem VIII prováděny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván během těhotenství a kojení pouze v jasných indikacích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem ADVATE zahrnovaly 418 pacientů s alespoň jednou expozicí přípravku ADVATE; bylo při nich nahlášeno celkem 93 nežádoucích účinků léčiva (NÚ). NÚ, které se vyskytovaly s nejvyšší frekvencí, byly vývoj neutralizujících protilátek faktoru VIII (inhibitorů), bolest hlavy a horečka.

Alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (mezi které patří angioedém, pálení nebo bodání v místě infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nevolnost, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech progredovat do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Může být pozorován vývoj protilátek proti myššímu a/nebo křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADVATE. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka 2 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích a na základě spontánních hlášení. Tabulka je v souladu s klasifikací tříd orgánových systémů MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Infekce a infestace	Chřipka	Méně časté
	Laryngitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) ^d Velmi časté (PUP) ^d
	Lymfangiitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať	Méně časté
	Zhoršení paměti	Méně časté
	Synkopa	Méně časté
	Třes	Méně časté
	Migréna	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté
Poruchy oka	Zánět oka	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
	Návaly horka	Méně časté
	Bledost	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Méně časté
	Bolest v horní části břicha	Méně časté
	Nauzea	Méně časté
	Zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění	Méně časté

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
	Vyrážka	Méně časté
	Nadměrné pocení	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Periferní edém	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Nepříjemné pocity	Méně časté
	Hematom místa punkce cév	Méně časté
	Únava	Není známo
	Reakce v místě injekce	Není známo
	Malátnost	Není známo
	Vyšetření	Zvýšený počet monocytů
Snížení hladiny koagulačního faktoru VIII ^b		Méně časté
Snížený hematokrit		Méně časté
Abnormální laboratorní testy		Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Procedurální komplikace	Méně časté
	Krvácení po léčebném postupu	Méně časté
	Reakce v místě podání	Méně časté

- a) Vypočtené na základě celkového počtu pacientů, kteří dostávali přípravek ADVATE (418).
- b) Neočekávané snížení hladiny koagulačního faktoru VIII se objevilo u jednoho pacienta při kontinuální infuzi ADVATE po chirurgickém výkonu (pooperační dny 10 - 14). Během tohoto období byla po celou dobu zachována hemostáza a hladiny faktoru VIII v plazmě i míra clearance se upravily na dostatečné hodnoty do pooperačního dne 15. Testy na stanovení inhibitoru faktoru VIII, provedené po dokončení kontinuální infuze a při ukončení studie, byly negativní.
- c) Nežádoucí účinky jsou vysvětleny v následující části.
- d) Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

Z 229 léčených pacientů, u kterých byly zjišťovány protilátky proti CHO (ovariální buňky čínského křečička) buněčnému proteinu, byl u 3 zjištěn statisticky významný vzestupný trend v titrech, u 4 byly nalezeny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí, ale neměl žádné klinické symptomy. Z 229 léčených pacientů, u nichž byly zjišťovány protilátky proti myším IgG, se u 10 vyskytl statisticky významný vzestupný trend, u 2 byly zjištěny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí. U čtyř z těchto pacientů byly hlášeny izolované případy urtikárie, svědění, vyrážky a lehce zvýšeného počtu eozinofilů během opakovaných expozicí studovanému přípravku.

Hypersenzitivita

Mezi reakce alergického typu patří anafylaxe. Projevují se jako závrať, parestezie, vyrážka, zrudnutí, otok obličeje, kopřivka a pruritus.

Pediatriká populace

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné rozdíly specifické pro věk kromě tvorby inhibitorů u dosud neléčených pediatrických pacientů (PUP) a komplikace léčby související s použitím katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: krevní koagulační faktory VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) s různými fyziologickými funkcemi. ADVATE obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII (oktokog alfa), glykoprotein, který je biologicky ekvivalentní glykoproteinu faktoru VIII obsaženém v lidské plazmě.

Oktokog alfa je glykoprotein sestávající z 2332 aminokyselin s přibližnou molekulární hmotností 280 kD. Po infuzi hemofilickému pacientovi se oktokog alfa váže na endogenní von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který akceleruje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin potom konvertuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženými hodnotami aktivity faktoru VIII a má za následek silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, ať už spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Hladiny faktoru VIII v plazmě se zvyšují substituční terapií, která umožňuje dočasnou úpravu nedostatku faktoru VIII a úpravu sklonu ke krvácení.

Nashromáždili jsme data o navození imunitolerance (ITI) u pacientů s inhibitory. V podstudii studie 060103 u dříve neléčených pacientů (PUP) byly léčebné zákroky ITI zdokumentovány u 11 PUP. Retrospektivní analýza tabulky byla provedena u 30 pediatrických subjektů léčených ITI (ve studii 060703). V neinterventním prospektivním registru (PASS-INT-004) bylo zdokumentováno 44 pediatrických a dospělých subjektů, z nichž 36 dokončilo ITI léčbu. Data prokazují, že lze dosáhnout imunitolerance.

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII ≥ 1 % při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADVATE u všech podskupin pediatrické populace s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) u „navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII), u nichž se vyvinuly inhibitory faktoru VIII“ a „léčby a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII)“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s ADVATE byly prováděny u dříve léčených pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilií A (výchozí faktor VIII ≤ 2 %). Vzorky plazmy byly analyzovány v centrální laboratoři s použitím jednostupňového koagulačního testu.

Farmakokinetické parametry, které byly součástí farmakokinetické analytické sady dle protokolu, jsou založeny na údajích od celkem 195 subjektů se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %). Farmakokinetické parametry byly shrnuty dle kategorií těchto analýz u kojenců (1 měsíc až < 2 roky), dětí (2 až < 5 let), starších dětí (5 až < 12 let), dospívajících (12 až < 18 let) a dospělých (18 let nebo více), přičemž věk byl definován jako věk v době infuze ke stanovení farmakokinetiky.

Tabulka 3 Souhrn farmakokinetických parametrů ADVATE dle věkových skupin se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %)					
Parametr (průměr ± směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Úprava přírůstkové recovery v C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poločas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Vypočteno jako (C_{max} – výchozí hladina faktoru VIII) děleno dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximální naměřená hladina faktoru VIII po infuzi.

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas (t_{1/2}) byly u malých dětí (do 6 let věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetické údaje o ADVATE u dříve neléčených pacientů nejsou v současnosti k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, lokální toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek
Mannitol

Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Jeho chemická i fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci však byla prokázána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. Konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě musí být zaznamenáno na krabičku přípravku. Přípravek nesmí být vrácen zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Uchovávejte lahvičku přípravku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Uchovávejte těsně uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička s práškem i injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou ze skla třídy I, uzavřené chlorobutylovými nebo bromobutylovými pryžovými zátkami. Výrobek se dodává v jedné z následujících konfigurací:

- Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Každé balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s 5 ml rozpouštědla a pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II).
- Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Každé balení obsahuje systém BAXJECT III v těsně uzavřeném blistru připravený k použití (injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou předem sestaveny se systémem pro rekonstituci).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nedošlo ke změně jeho barvy.

Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

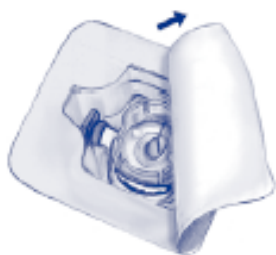
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

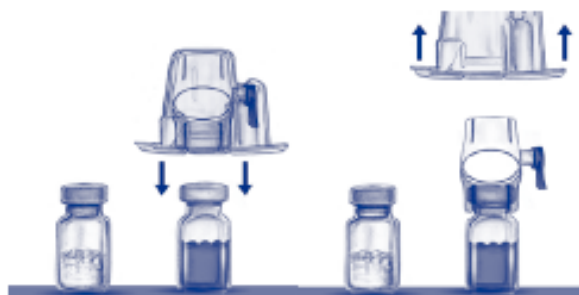
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

- K rekonstituci použijte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, která je součástí balení.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 - Má být použit aseptický postup
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).
 8. Rozpusťte materiál jemným krouživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



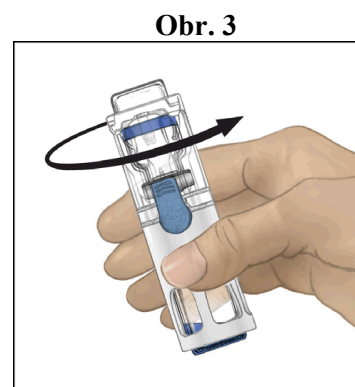
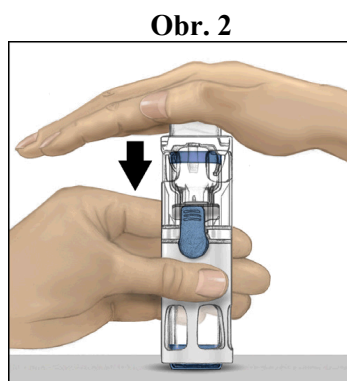
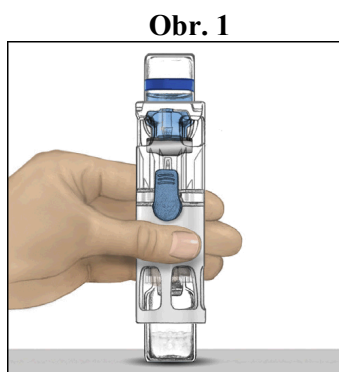
Obr. C



Rekonstituce se systémem BAXJECT III

- Pokud víčko zcela neutěšňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.

- Otevřete balení přípravku ADVATE odloupenutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
- Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
- Jednou rukou přidržujte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
- Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kružíte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.



Podávání

Použijte aseptický postup

Parenterální léčivé přípravky by se měly před podáním zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic, kdykoliv to roztok a obal dovolí. Lze použít pouze čirý a bezbarvý roztok.

- Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II/BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II/BAXJECT III.
- Obraťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
- Odpojte stříkačku.
- Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injikuje intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu. Před a během podávání ADVATE je třeba měřit tepovou frekvenci. Kdyby došlo k významnému zrychlení, po snížení rychlosti podávání nebo po dočasném přerušení injekce symptomy obvykle rychle zmizí. (Viz body 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/004

EU/1/03/271/014

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 2000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa. Po rekonstituci obsahuje přípravek ADVATE přibližně 400 IU/ml lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu. Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,45 mmol sodíku (10 mg) v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek ADVATE je indikován pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. Pro případ anafylaktické reakce musí být ihned k dispozici resuscitační podpora.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které se vztahují ke standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), nebo v IU (podle mezinárodního standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (International Unit – IU) aktivity faktoru VIII se rovná množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand (dle potřeby)

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadovaný vzestup faktoru VIII (\%)} \times 0,5.$$

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka 1 může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech		
Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemožnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Jako vodítko k určení dávky a frekvence opakovaných infuzí se doporučuje adekvátní stanovení plazmatických hladin faktoru VIII v průběhu léčby. Zejména v případě větších chirurgických zásahů je přesné sledování substituční terapie pomocí testování plazmatické aktivity faktoru VIII nezbytné. Jednotliví pacienti se mohou lišit svou odpovědí na faktor VIII dosahováním různých hodnot obnovy faktoru VIII *in vivo* a vykazováním různého poločasů.

Profylaxe

Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Pediatrická populace

Při léčbě on demand (dle potřeby) se dávkování u pediatrických pacientů (od narození až do 18 let) neliší od dávkování u dospělých pacientů. U pacientů mladších 6 let se k profylaktické léčbě doporučují dávky faktoru VIII 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3krát až 4krát týdně.

Způsob podání

ADVATE má být podáván intravenózně. V případě, že aplikaci provádí nezdravotník, je třeba zajistit jeho odpovídající proškolení.

Rychlost podávání má být přizpůsobena tomu, jak to pacientovi nejlépe vyhovuje, maximálně 10 ml/min.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez přítomnosti cizích částic a má pH 6,7 až 7,3.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ADVATE byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu (včetně anafylaxe). Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, pacienti musí ihned přerušit používání přípravku a kontaktovat svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípot, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku je nutné postupovat podle standardních léčebných metod pro léčbu šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Komplikace léčby související s použitím katétru

Pokud je potřeba centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), je nutné zvážit riziko komplikací ve vztahu k CVAD včetně místních infekcí, bakterémie a trombózy katétru.

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ADVATE pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné přesně dohledat, jaká šarže léčivého přípravku byla pacientovi podána.

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie u zvířat nebyly s faktorem VIII prováděny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván během těhotenství a kojení pouze v jasných indikacích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem ADVATE zahrnovaly 418 pacientů s alespoň jednou expozicí přípravku ADVATE; bylo při nich nahlášeno celkem 93 nežádoucích účinků léčiva (NÚ). NÚ, které se vyskytovaly s nejvyšší frekvencí, byly vývoj neutralizujících protilátek faktoru VIII (inhibitorů), bolest hlavy a horečka.

Alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (mezi které patří angioedém, pálení nebo bodání v místě infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nevolnost, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech progredovat do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Může být pozorován vývoj protilátek proti myšímú a/nebo křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADVATE. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka 2 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích a na základě spontánních hlášení. Tabulka je v souladu s klasifikací tříd orgánových systémů MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Infekce a infestace	Chřipka	Méně časté
	Laryngitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) ^d Velmi časté (PUP) ^d
	Lymfangiitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať	Méně časté
	Zhoršení paměti	Méně časté
	Synkopa	Méně časté
	Třes	Méně časté
	Migréna	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté
Poruchy oka	Zánět oka	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
	Návaly horka	Méně časté
	Bledost	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Méně časté
	Bolest v horní části břicha	Méně časté
	Nauzea	Méně časté
	Zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
	Nadměrné pocení	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Periferní edém	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Nepříjemné pocity	Méně časté
	Hematom místa punkce cév	Méně časté
	Únava	Není známo
	Reakce v místě injekce	Není známo
	Malátnost	Není známo
	Vyšetření	Zvýšený počet monocytů
Snížení hladiny koagulačního faktoru VIII ^b		Méně časté
Snížený hematokrit		Méně časté
Abnormální laboratorní testy		Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Procedurální komplikace	Méně časté
	Krvácení po léčebném postupu	Méně časté
	Reakce v místě podání	Méně časté

- a) Vypočtené na základě celkového počtu pacientů, kteří dostávali přípravek ADVATE (418).
- b) Neočekávané snížení hladiny koagulačního faktoru VIII se objevilo u jednoho pacienta při kontinuální infuzi ADVATE po chirurgickém výkonu (pooperační dny 10 - 14). Během tohoto období byla po celou dobu zachována hemostáza a hladiny faktoru VIII v plazmě i míra clearance se upravily na dostatečné hodnoty do pooperačního dne 15. Testy na stanovení inhibitoru faktoru VIII, provedené po dokončení kontinuální infuze a při ukončení studie, byly negativní.
- c) Nežádoucí účinky jsou vysvětleny v následující části.
- d) Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

Z 229 léčených pacientů, u kterých byly zjišťovány protilátky proti CHO (ovariální buňky čínské křečičky) buněčnému proteinu, byl u 3 zjištěn statisticky významný vzestupný trend v titrech, u 4 byly nalezeny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí, ale neměl žádné klinické symptomy. Z 229 léčených pacientů, u nichž byly zjišťovány protilátky proti myším IgG, se u 10 vyskytl statisticky významný vzestupný trend, u 2 byly zjištěny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí. U čtyř z těchto pacientů byly hlášeny izolované případy urtikárie, svědění, vyrážky a lehce zvýšeného počtu eozinofilů během opakovaných expozicí studovanému přípravku.

Hypersenzitivita

Mezi reakce alergického typu patří anafylaxe. Projevují se jako závrať, parestezie, vyrážka, zrudnutí, otok obličeje, kopřivka a pruritus.

Pediatriká populace

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné rozdíly specifické pro věk kromě tvorby inhibitorů u dosud neléčených pediatrických pacientů (PUP) a komplikace léčby související s použitím katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: krevní koagulační faktory VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) s různými fyziologickými funkcemi. ADVATE obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII (oktokog alfa), glykoprotein, který je biologicky ekvivalentní glykoproteinu faktoru VIII obsaženém v lidské plazmě.

Oktokog alfa je glykoprotein sestávající z 2332 aminokyselin s přibližnou molekulární hmotností 280 kD. Po infuzi hemofilickému pacientovi se oktokog alfa váže na endogenní von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který akceleruje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin potom konvertuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženými hodnotami aktivity faktoru VIII a má za následek silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, ať už spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Hladiny faktoru VIII v plazmě se zvyšují substituční terapií, která umožňuje dočasnou úpravu nedostatku faktoru VIII a úpravu sklonu ke krvácení.

Nashromáždili jsme data o navození imunotolerance (ITI) u pacientů s inhibitory. V podstudii studie 060103 u dříve neléčených pacientů (PUP) byly léčebné zákroky ITI zdokumentovány u 11 PUP. Retrospektivní analýza tabulky byla provedena u 30 pediatrických subjektů léčených ITI (ve studii 060703). V neinterventním prospektivním registru (PASS-INT-004) bylo zdokumentováno 44 pediatrických a dospělých subjektů, z nichž 36 dokončilo ITI léčbu. Data prokazují, že lze dosáhnout imunotolerance.

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII ≥ 1 % při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADVATE u všech podskupin pediatrické populace s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) u „navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII), u nichž se vyvinuly inhibitory faktoru VIII“ a „léčby a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII)“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s ADVATE byly prováděny u dříve léčených pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilií A (výchozí faktor VIII ≤ 2 %). Vzorky plazmy byly analyzovány v centrální laboratoři s použitím jednostupňového koagulačního testu.

Farmakokinetické parametry, které byly součástí farmakokinetické analytické sady dle protokolu, jsou založeny na údajích od celkem 195 subjektů se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %). Farmakokinetické parametry byly shrnuty dle kategorií těchto analýz u kojenců (1 měsíc až < 2 roky), dětí (2 až < 5 let), starších dětí (5 až < 12 let), dospívajících (12 až < 18 let) a dospělých (18 let nebo více), přičemž věk byl definován jako věk v době infuze ke stanovení farmakokinetiky.

Tabulka 3 Souhrn farmakokinetických parametrů ADVATE dle věkových skupin se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %)					
Parametr (průměr ± směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Úprava přírůstkové recovery v C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poločas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Vypočteno jako (C_{max} – výchozí hladina faktoru VIII) děleno dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximální naměřená hladina faktoru VIII po infuzi.

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas (t_{1/2}) byly u malých dětí (do 6 let věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetické údaje o ADVATE u dříve neléčených pacientů nejsou v současnosti k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, lokální toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek
Mannitol

Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Jeho chemická i fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci však byla prokázána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. Konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě musí být zaznamenáno na krabičku přípravku. Přípravek nesmí být vrácen zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Uchovávejte lahvičku přípravku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Uchovávejte těsně uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička s práškem i injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou ze skla třídy I, uzavřené chlorobutylovými nebo bromobutylovými pryžovými zátkami. Výrobek se dodává v jedné z následujících konfigurací:

- Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Každé balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s 5 ml rozpouštědla a pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II).
- Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Každé balení obsahuje systém BAXJECT III v těsně uzavřeném blistru připravený k použití (injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou předem sestaveny se systémem pro rekonstituci).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nedošlo ke změně jeho barvy.

Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

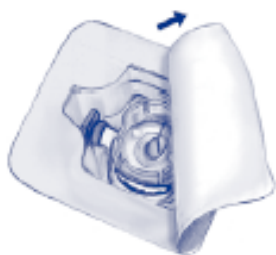
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

- K rekonstituci použijte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, která je součástí balení.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 - Má být použit aseptický postup
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).
 8. Rozpusťte materiál jemným krouživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



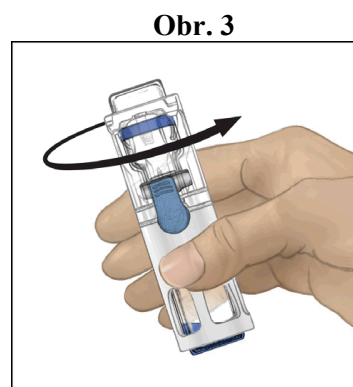
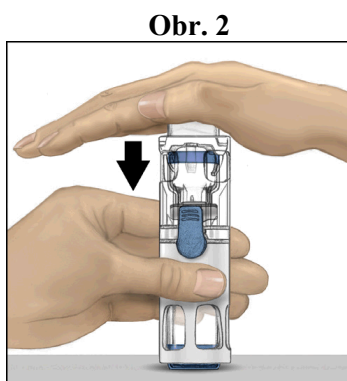
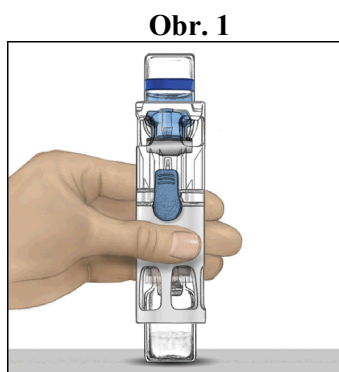
Obr. C



Rekonstituce se systémem BAXJECT III

- Pokud víčko zcela neutěšňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.

- Otevřete balení přípravku ADVATE odloupenutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
- Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
- Jednou rukou přidržujte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
- Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kroužte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.



Podávání

Použijte aseptický postup

Parenterální léčivé přípravky by se měly před podáním zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic, kdykoliv to roztok a obal dovolí. Lze použít pouze čirý a bezbarvý roztok.

- Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II/BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II/BAXJECT III.
- Obraťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
- Odpojte stříkačku.
- Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injikuje intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu. Před a během podávání ADVATE je třeba měřit tepovou frekvenci. Kdyby došlo k významnému zrychlení, po snížení rychlosti podávání nebo po dočasném přerušení injekce symptomy obvykle rychle zmizí. (Viz body 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/005

EU/1/03/271/015

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 3000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa. Po rekonstituci obsahuje přípravek ADVATE přibližně 600 IU/ml lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu. Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,45 mmol sodíku (10 mg) v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.
Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek ADVATE je indikován pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. Pro případ anafylaktické reakce musí být ihned k dispozici resuscitační podpora.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které se vztahují ke standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), nebo v IU (podle mezinárodního standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (International Unit – IU) aktivity faktoru VIII se rovná množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand (dle potřeby)

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadovaný vzestup faktoru VIII (\%)} \times 0,5.$$

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka 1 může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech		
Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematoma.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemožnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Jako vodítko k určení dávky a frekvence opakovaných infuzí se doporučuje adekvátní stanovení plazmatických hladin faktoru VIII v průběhu léčby. Zejména v případě větších chirurgických zásahů je přesné sledování substituční terapie pomocí testování plazmatické aktivity faktoru VIII nezbytné. Jednotliví pacienti se mohou lišit svou odpovědí na faktor VIII dosahováním různých hodnot obnovy faktoru VIII *in vivo* a vykazováním různého poločasů.

Profylaxe

Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Pediatrická populace

Při léčbě on demand (dle potřeby) se dávkování u pediatrických pacientů (od narození až do 18 let) neliší od dávkování u dospělých pacientů. U pacientů mladších 6 let se k profylaktické léčbě doporučují dávky faktoru VIII 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3krát až 4krát týdně.

Způsob podání

ADVATE má být podáván intravenózně. V případě, že aplikaci provádí nezdravotník, je třeba zajistit jeho odpovídající proškolení.

Rychlost podávání má být přizpůsobena tomu, jak to pacientovi nejlépe vyhovuje, maximálně 10 ml/min.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez přítomnosti cizích částic a má pH 6,7 až 7,3.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ADVATE byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu (včetně anafylaxe). Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, pacienti musí ihned přerušit používání přípravku a kontaktovat svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípot, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku je nutné postupovat podle standardních léčebných metod pro léčbu šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Komplikace léčby související s použitím katétru

Pokud je potřeba centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), je nutné zvážit riziko komplikací ve vztahu k CVAD včetně místních infekcí, bakterémie a trombózy katétru.

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ADVATE pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné přesně dohledat, jaká šarže léčivého přípravku byla pacientovi podána.

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie u zvířat nebyly s faktorem VIII prováděny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván během těhotenství a kojení pouze v jasných indikacích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem ADVATE zahrnovaly 418 pacientů s alespoň jednou expozicí přípravku ADVATE; bylo při nich nahlášeno celkem 93 nežádoucích účinků léčiva (NÚ). NÚ, které se vyskytovaly s nejvyšší frekvencí, byly vývoj neutralizujících protilátek faktoru VIII (inhibitorů), bolest hlavy a horečka.

Alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (mezi které patří angioedém, pálení nebo bodání v místě infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nevolnost, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech progredovat do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Může být pozorován vývoj protilátek proti myšímú a/nebo křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADVATE. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka 2 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích a na základě spontánních hlášení. Tabulka je v souladu s klasifikací tříd orgánových systémů MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Infekce a infestace	Chřipka	Méně časté
	Laryngitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) ^d Velmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať	Méně časté
	Zhoršení paměti	Méně časté
	Synkopa	Méně časté
	Třes	Méně časté
	Migréna	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté
Poruchy oka	Zánět oka	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
	Návaly horka	Méně časté
	Bledost	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Méně časté
	Bolest v horní části břicha	Méně časté
	Nauzea	Méně časté
	Zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
	Nadměrné pocení	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Periferní edém	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Nepříjemné pocity	Méně časté
	Hematom místa punkce cév	Méně časté
	Únava	Není známo
	Reakce v místě injekce	Není známo
	Malátnost	Není známo
	Vyšetření	Zvýšený počet monocytů
Snížení hladiny koagulačního faktoru VIII ^b		Méně časté
Snížený hematokrit		Méně časté
Abnormální laboratorní testy		Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Procedurální komplikace	Méně časté
	Krvácení po léčebném postupu	Méně časté
	Reakce v místě podání	Méně časté

- a) Vypočtené na základě celkového počtu pacientů, kteří dostávali přípravek ADVATE (418).
- b) Neočekávané snížení hladiny koagulačního faktoru VIII se objevilo u jednoho pacienta při kontinuální infuzi ADVATE po chirurgickém výkonu (pooperační dny 10 - 14). Během tohoto období byla po celou dobu zachována hemostáza a hladiny faktoru VIII v plazmě i míra clearance se upravily na dostatečné hodnoty do pooperačního dne 15. Testy na stanovení inhibitoru faktoru VIII, provedené po dokončení kontinuální infuze a při ukončení studie, byly negativní.
- c) Nežádoucí účinky jsou vysvětleny v následující části.
- d) Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

Z 229 léčených pacientů, u kterých byly zjišťovány protilátky proti CHO (ovariální buňky čínské křečičky) buněčnému proteinu, byl u 3 zjištěn statisticky významný vzestupný trend v titrech, u 4 byly nalezeny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí, ale neměl žádné klinické symptomy. Z 229 léčených pacientů, u nichž byly zjišťovány protilátky proti myším IgG, se u 10 vyskytl statisticky významný vzestupný trend, u 2 byly zjištěny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí. U čtyř z těchto pacientů byly hlášeny izolované případy urtikárie, svědění, vyrážky a lehce zvýšeného počtu eozinofilů během opakovaných expozicí studovanému přípravku.

Hypersenzitivita

Mezi reakce alergického typu patří anafylaxe. Projevují se jako závrať, parestezie, vyrážka, zrudnutí, otok obličeje, kopřivka a pruritus.

Pediatriká populace

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné rozdíly specifické pro věk kromě tvorby inhibitorů u dosud neléčených pediatrických pacientů (PUP) a komplikace léčby související s použitím katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: krevní koagulační faktory VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) s různými fyziologickými funkcemi. ADVATE obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII (oktokog alfa), glykoprotein, který je biologicky ekvivalentní glykoproteinu faktoru VIII obsaženém v lidské plazmě.

Oktokog alfa je glykoprotein sestávající z 2332 aminokyselin s přibližnou molekulární hmotností 280 kD. Po infuzi hemofilickému pacientovi se oktokog alfa váže na endogenní von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který akceleruje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin potom konvertuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženými hodnotami aktivity faktoru VIII a má za následek silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, ať už spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Hladiny faktoru VIII v plazmě se zvyšují substituční terapií, která umožňuje dočasnou úpravu nedostatku faktoru VIII a úpravu sklonu ke krvácení.

Nashromáždili jsme data o navození imunotolerance (ITI) u pacientů s inhibitory. V podstudii studie 060103 u dříve neléčených pacientů (PUP) byly léčebné zákroky ITI zdokumentovány u 11 PUP. Retrospektivní analýza tabulky byla provedena u 30 pediatrických subjektů léčených ITI (ve studii 060703). V neinterventním prospektivním registru (PASS-INT-004) bylo zdokumentováno 44 pediatrických a dospělých subjektů, z nichž 36 dokončilo ITI léčbu. Data prokazují, že lze dosáhnout imunotolerance.

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII ≥ 1 % při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADVATE u všech podskupin pediatrické populace s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) u „navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII), u nichž se vyvinuly inhibitory faktoru VIII“ a „léčby a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII)“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s ADVATE byly prováděny u dříve léčených pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilií A (výchozí faktor VIII ≤ 2 %). Vzorky plazmy byly analyzovány v centrální laboratoři s použitím jednostupňového koagulačního testu.

Farmakokinetické parametry, které byly součástí farmakokinetické analytické sady dle protokolu, jsou založeny na údajích od celkem 195 subjektů se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %). Farmakokinetické parametry byly shrnuty dle kategorií těchto analýz u kojenců (1 měsíc až < 2 roky), dětí (2 až < 5 let), starších dětí (5 až < 12 let), dospívajících (12 až < 18 let) a dospělých (18 let nebo více), přičemž věk byl definován jako věk v době infuze ke stanovení farmakokinetiky.

Tabulka 3 Souhrn farmakokinetických parametrů ADVATE dle věkových skupin se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %)					
Parametr (průměr ± směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Úprava přírůstkové recovery v C _{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poločas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Vypočteno jako (C_{max} – výchozí hladina faktoru VIII) děleno dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximální naměřená hladina faktoru VIII po infuzi.

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas (t_{1/2}) byly u malých dětí (do 6 let věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetické údaje o ADVATE u dříve neléčených pacientů nejsou v současnosti k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, lokální toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek
Mannitol

Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Jeho chemická i fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci však byla prokázána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. Konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě musí být zaznamenáno na krabičku přípravku. Přípravek nesmí být vrácen zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Uchovávejte lahvičku přípravku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Uchovávejte těsně uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička s práškem i injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou ze skla třídy I, uzavřené chlorobutylovými nebo bromobutylovými pryžovými zátkami. Výrobek se dodává v jedné z následujících konfigurací:

- Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Každé balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s 5 ml rozpouštědla a pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II).
- Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Každé balení obsahuje systém BAXJECT III v těsně uzavřeném blistru připravený k použití (injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla jsou předem sestaveny se systémem pro rekonstituci).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nedošlo ke změně jeho barvy.

Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

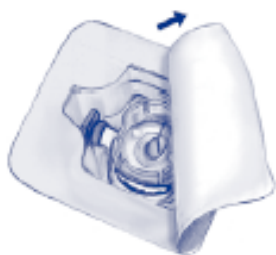
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

- K rekonstituci použijte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, která je součástí balení.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 - Má být použit aseptický postup
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).
 8. Rozpusťte materiál jemným krouživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



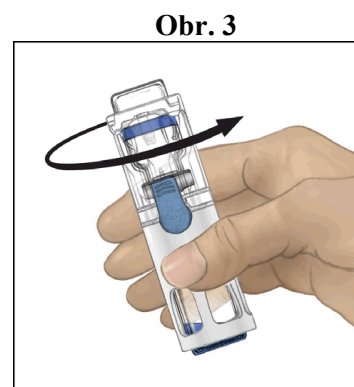
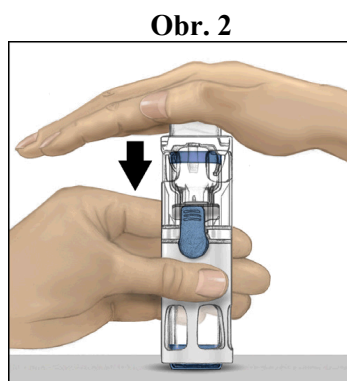
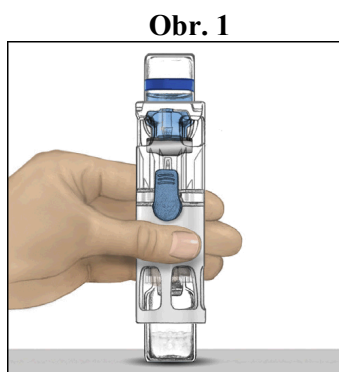
Obr. C



Rekonstituce se systémem BAXJECT III

- Pokud víčko zcela neutěšňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.

- Otevřete balení přípravku ADVATE odloupenutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
- Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
- Jednou rukou přidržujte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
- Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kroužte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.



Podávání

Použijte aseptický postup

Parenterální léčivé přípravky by se měly před podáním zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic, kdykoliv to roztok a obal dovolí. Lze použít pouze čirý a bezbarvý roztok.

- Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II/BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II/BAXJECT III.
- Obraťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
- Odpojte stříkačku.
- Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injikujte intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu. Před a během podávání ADVATE je třeba měřit tepovou frekvenci. Kdyby došlo k významnému zrychlení, po snížení rychlosti podávání nebo po dočasném přerušení injekce symptomy obvykle rychle zmizí. (Viz body 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/006

EU/1/03/271/016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 250 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.
Po rekonstituci obsahuje přípravek ADVATE přibližně 125 IU/ml lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.
Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,45 mmol sodíku (10 mg) v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek ADVATE je indikován pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. Pro případ anafylaktické reakce musí být ihned k dispozici resuscitační podpora.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které se vztahují ke standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), nebo v IU (podle mezinárodního standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (International Unit – IU) aktivity faktoru VIII se rovná množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand (dle potřeby)

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadovaný vzestup faktoru VIII (\%)} \times 0,5.$$

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka 1 může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech		
Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemožnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Jako vodítko k určení dávky a frekvence opakovaných infuzí se doporučuje adekvátní stanovení plazmatických hladin faktoru VIII v průběhu léčby. Zejména v případě větších chirurgických zásahů je přesné sledování substituční terapie pomocí testování plazmatické aktivity faktoru VIII nezbytné. Jednotliví pacienti se mohou lišit svou odpovědí na faktor VIII dosahováním různých hodnot obnovy faktoru VIII *in vivo* a vykazováním různého poločasů.

Profylaxe

Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Pediatrická populace

Při léčbě on demand (dle potřeby) se dávkování u pediatrických pacientů (od narození až do 18 let) neliší od dávkování u dospělých pacientů. U pacientů mladších 6 let se k profylaktické léčbě doporučují dávky faktoru VIII 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3krát až 4krát týdně.

Způsob podání

ADVATE má být podáván intravenózně. V případě, že aplikaci provádí nezdravotník, je třeba zajistit jeho odpovídající proškolení.

Rychlost podávání má být přizpůsobena tomu, jak to pacientovi nejlépe vyhovuje, maximálně 10 ml/min.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez přítomnosti cizích částic a má pH 6,7 až 7,3.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ADVATE byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu (včetně anafylaxe). Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, pacienti musí ihned přerušit používání přípravku a kontaktovat svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípot, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku je nutné postupovat podle standardních léčebných metod pro léčbu šoku.

Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, zbývá kvůli sníženému objemu injikovaného přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml vody pro injekci méně času na zareagování, tj. zastavení podávání injekce. Proto je během injikování přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml vody pro injekci doporučována opatrnost, a to zejména u dětí.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Nesprávná aplikace přípravku ADVATE

U přípravku ADVATE rekonstituovaného se 2 ml vody pro injekci může nesprávná aplikace (intraarteriální nebo paravenózní) vést k lehkým krátkodobým reakcím v místě injekce, jako jsou podlitiny a erytém.

Komplikace léčby související s použitím katétru

Pokud je potřeba centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), je nutné zvážit riziko komplikací ve vztahu k CVAD včetně místních infekcí, bakterémie a trombózy katétru.

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ADVATE pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné přesně dohledat, jaká šarže léčivého přípravku byla pacientovi podána.

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie u zvířat nebyly s faktorem VIII prováděny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván během těhotenství a kojení pouze v jasných indikacích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem ADVATE zahrnovaly 418 pacientů s alespoň jednou expozicí přípravku ADVATE; bylo při nich nahlášeno celkem 93 nežádoucích účinků léčiva (NÚ). NÚ, které se vyskytovaly s nejvyšší frekvencí, byly vývoj neutralizujících protilátek faktoru VIII (inhibitorů), bolest hlavy a horečka.

Alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (mezi které patří angioedém, pálení nebo bodání v místě infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nevolnost, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech progredovat do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Může být pozorován vývoj protilátek proti myšímú a/nebo křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADVATE. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka 2 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích a na základě spontánních hlášení. Tabulka je v souladu s klasifikací tříd orgánových systémů MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Infekce a infestace	Chřipka	Méně časté
	Laryngitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) ^d Velmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať	Méně časté
	Zhoršení paměti	Méně časté
	Synkopa	Méně časté
	Třes	Méně časté
	Migréna	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté
Poruchy oka	Zánět oka	Méně časté

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
	Návaly horka	Méně časté
	Bledost	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Méně časté
	Bolest v horní části břicha	Méně časté
	Nauzea	Méně časté
	Zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté
	Nadměrné pocení	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Periferní edém	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Nepříjemné pocity	Méně časté
	Hematom místa punkce cév	Méně časté
	Únava	Není známo
	Reakce v místě injekce	Není známo
	Malátnost	Není známo
Vyšetření	Zvýšený počet monocytů	Méně časté
	Snížení hladiny koagulačního faktoru VIII ^b	Méně časté
	Snížený hematokrit	Méně časté
	Abnormální laboratorní testy	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Procedurální komplikace	Méně časté
	Krvácení po léčebném postupu	Méně časté
	Reakce v místě podání	Méně časté

- a) Vypočtené na základě celkového počtu pacientů, kteří dostávali přípravek ADVATE (418).
- b) Neočekávané snížení hladiny koagulačního faktoru VIII se objevilo u jednoho pacienta při kontinuální infuzi ADVATE po chirurgickém výkonu (pooperační dny 10 - 14). Během tohoto období byla po celou dobu zachována hemostáza a hladiny faktoru VIII v plazmě i míra clearance se upravily na dostatečné hodnoty do pooperačního dne 15. Testy na stanovení inhibitoru faktoru VIII, provedené po dokončení kontinuální infuze a při ukončení studie, byly negativní.
- c) Nežádoucí účinky jsou vysvětleny v následující části.
- d) Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

Z 229 léčených pacientů, u kterých byly zjišťovány protilátky proti CHO (ovariální buňky čínského křeččíka) buněčnému proteinu, byl u 3 zjištěn statisticky významný vzestupný trend v titrech, u 4 byly nalezeny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí, ale neměl žádné klinické symptomy. Z 229 léčených pacientů, u nichž byly zjišťovány protilátky proti myším IgG, se u 10 vyskytl statisticky významný vzestupný trend, u 2 byly zjištěny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí. U čtyř z těchto pacientů byly hlášeny izolované případy urtikárie, svědění, vyrážky a lehce zvýšeného počtu eozinofilů během opakovaných expozicí studovanému přípravku.

Hypersenzitivita

Mezi reakce alergického typu patří anafylaxe. Projevují se jako závrať, parestezie, vyrážka, zrudnutí, otok obličeje, kopřivka a pruritus.

Pediatrická populace

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné rozdíly specifické pro věk kromě tvorby inhibitorů u dosud neléčených pediatrických pacientů (PUP) a komplikace léčby související s použitím katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: krevní koagulační faktory VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) s různými fyziologickými funkcemi. ADVATE obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII (oktokog alfa), glykoprotein, který je biologicky ekvivalentní glykoproteinu faktoru VIII obsaženém v lidské plazmě.

Oktokog alfa je glykoprotein sestávající z 2332 aminokyselin s přibližnou molekulární hmotností 280 kD. Po infuzi hemofilickému pacientovi se oktokog alfa váže na endogenní von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který akceleruje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin potom konvertuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženými hodnotami aktivity faktoru VIII a má za následek silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, ať už spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Hladiny faktoru VIII v plazmě se zvyšují substituční terapií, která umožňuje dočasnou úpravu nedostatku faktoru VIII a úpravu sklonu ke krvácení.

Nashromáždili jsme data o navození imunotolerance (ITI) u pacientů s inhibitory. V podstudii studie 060103 u dříve neléčených pacientů (PUP) byly léčebné zákroky ITI zdokumentovány u 11 PUP. Retrospektivní analýza tabulky byla provedena u 30 pediatrických subjektů léčených ITI (ve studii 060703). V neinterventním prospektivním registru (PASS-INT-004) bylo zdokumentováno 44 pediatrických a dospělých subjektů, z nichž 36 dokončilo ITI léčbu. Data prokazují, že lze dosáhnout imunotolerance.

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII ≥ 1 % při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADVATE u všech podskupin pediatrické populace s hemofilii A (vrozený deficit faktoru VIII) u „navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilii A (vrozený deficit faktoru VIII), u nichž se vyvinuly inhibitory faktoru VIII“ a „léčby a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilii A (vrozený deficit faktoru VIII)“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s ADVATE byly prováděny u dříve léčených pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilii A (výchozí faktor VIII ≤ 2 %). Vzorokly plazmy byly analyzovány v centrální laboratoři s použitím jednostupňového koagulačního testu.

Farmakokinetické parametry, které byly součástí farmakokinetické analytické sady dle protokolu, jsou založeny na údajích od celkem 195 subjektů se závažnou hemofilii A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %). Farmakokinetické parametry byly shrnuty dle kategorií těchto analýz u kojenců (1 měsíc až < 2 roky), dětí (2 až < 5 let), starších dětí (5 až < 12 let), dospívajících (12 až < 18 let) a dospělých (18 let nebo více), přičemž věk byl definován jako věk v době infuze ke stanovení farmakokinetiky.

Tabulka 3 Souhrn farmakokinetických parametrů ADVATE dle věkových skupin se závažnou hemofilii A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %)					
Parametr (průměr \pm směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková 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
Úprava přírůstkové recovery v C_{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poločas (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
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (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
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Vypočteno jako (C_{max} – výchozí hladina faktoru VIII) děleno dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximální naměřená hladina faktoru VIII po infuzi.

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas ($t_{1/2}$) byly u malých dětí (do 6 let věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetické údaje o ADVATE u dříve neléčených pacientů nejsou v současnosti k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, lokální toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie lokální snášenlivosti u králíků ukázala, že přípravek ADVATE rekonstituovaný s 2 ml vody pro injekci je po intravenózním podání dobře tolerován. Po intraarteriální aplikaci a paravenózním podání bylo pozorováno přechodné lehké zarudnutí v místě podání. Nebylo však možné zaznamenat žádné související nežádoucí histopatologické změny, což naznačuje přechodný charakter tohoto nálezu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol
Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Jeho chemická i fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci však byla prokázána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. Konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě musí být zaznamenáno na krabičku přípravku. Přípravek nesmí být vrácen zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Uchovávejte lahvičku přípravku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Uchovávejte těsně uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička s práškem i injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla jsou ze skla třídy I, uzavřené chlorobutylovými nebo bromobutylovými pryžovými zátkami. Výrobek se dodává v jedné z následujících konfigurací:

- Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Každé balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s 2 ml rozpouštědla a pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II).
- Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Každé balení obsahuje systém BAXJECT III v těsně uzavřeném blistru připravený k použití (injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla jsou předem sestaveny se systémem pro rekonstituci).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nedošlo ke změně jeho barvy.

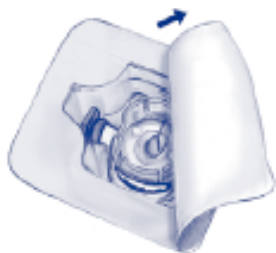
Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

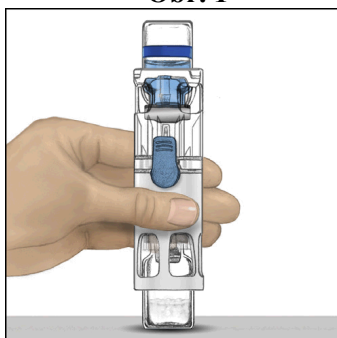
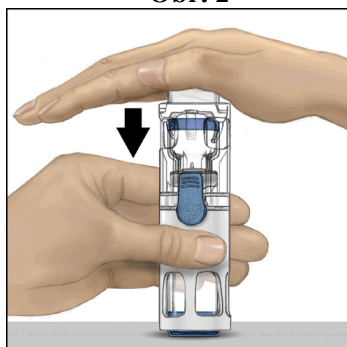
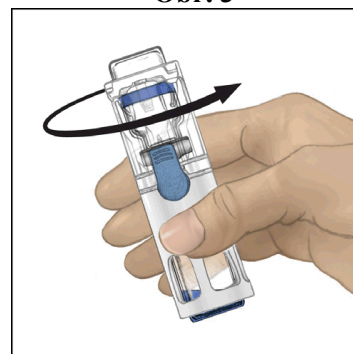
- K rekonstituci použijte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, která je součástí balení.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 - Má být použit aseptický postup
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).
 8. Rozpusťte materiál jemným kruživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpouštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A**Obr. B****Obr. C**

Rekonstituce se systémem BAXJECT III

- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.
3. Otevřete balení přípravku ADVATE odloupenutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
4. Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
5. Jednou rukou přidržíte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
6. Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kružíte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.

Obr. 1**Obr. 2****Obr. 3**

Podávání

Použijte aseptický postup

Parenterální léčivé přípravky by se měly před podáním zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic, kdykoliv to roztok a obal dovolí. Lze použít pouze čirý a bezbarvý roztok.

1. Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II/BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Obráťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
3. Odpojte stříkačku.
4. Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injekujte intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu. Před a během podávání ADVATE je třeba měřit tepovou frekvenci. Kdyby došlo k významnému zrychlení, po snížení rychlosti podávání nebo po dočasném přerušení injekce symptomy obvykle rychle zmizí. (Viz body 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 500 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa. Po rekonstituci obsahuje přípravek ADVATE přibližně 250 IU/ml lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu. Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,45 mmol sodíku (10 mg) v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.
Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek ADVATE je indikován pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. Pro případ anafylaktické reakce musí být ihned k dispozici resuscitační podpora.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které se vztahují ke standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), nebo v IU (podle mezinárodního standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (International Unit – IU) aktivity faktoru VIII se rovná množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand (dle potřeby)

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

Požadované jednotky (IU) = tělesná hmotnost (kg) x požadovaný vzestup faktoru VIII (%) x 0,5.

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka 1 může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech		
Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemožnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Jako vodítko k určení dávky a frekvence opakovaných infuzí se doporučuje adekvátní stanovení plazmatických hladin faktoru VIII v průběhu léčby. Zejména v případě větších chirurgických zásahů je přesné sledování substituční terapie pomocí testování plazmatické aktivity faktoru VIII nezbytné. Jednotliví pacienti se mohou lišit svou odpovědí na faktor VIII dosahováním různých hodnot obnovy faktoru VIII *in vivo* a vykazováním různého poločasů.

Profylaxe

Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Pediatrická populace

Při léčbě on demand (dle potřeby) se dávkování u pediatrických pacientů (od narození až do 18 let) neliší od dávkování u dospělých pacientů. U pacientů mladších 6 let se k profylaktické léčbě doporučují dávky faktoru VIII 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3krát až 4krát týdně.

Způsob podání

ADVATE má být podáván intravenózně. V případě, že aplikaci provádí nezdravotník, je třeba zajistit jeho odpovídající proškolení.

Rychlost podávání má být přizpůsobena tomu, jak to pacientovi nejlépe vyhovuje, maximálně 10 ml/min.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez přítomnosti cizích částic a má pH 6,7 až 7,3.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ADVATE byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu (včetně anafylaxe). Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, pacienti musí ihned přerušit používání přípravku a kontaktovat svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípot, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku je nutné postupovat podle standardních léčebných metod pro léčbu šoku.

Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, zbývá kvůli sníženému objemu injikovaného přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml vody pro injekci méně času na zareagování, tj. zastavení podávání injekce. Proto je během injikování přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml vody pro injekci doporučována opatrnost, a to zejména u dětí.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Nesprávná aplikace přípravku ADVATE

U přípravku ADVATE rekonstituovaného se 2 ml vody pro injekci může nesprávná aplikace (intraarteriální nebo paravenózní) vést k lehkým krátkodobým reakcím v místě injekce, jako jsou podlitiny a erytém.

Komplikace léčby související s použitím katétru

Pokud je potřeba centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), je nutné zvážit riziko komplikací ve vztahu k CVAD včetně místních infekcí, bakterémie a trombózy katétru.

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ADVATE pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné přesně dohledat, jaká šarže léčivého přípravku byla pacientovi podána.

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie u zvířat nebyly s faktorem VIII prováděny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván během těhotenství a kojení pouze v jasných indikacích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem ADVATE zahrnovaly 418 pacientů s alespoň jednou expozicí přípravku ADVATE; bylo při nich nahlášeno celkem 93 nežádoucích účinků léčiva (NÚ). NÚ, které se vyskytovaly s nejvyšší frekvencí, byly vývoj neutralizujících protilátek faktoru VIII (inhibitorů), bolest hlavy a horečka.

Alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (mezi které patří angioedém, pálení nebo bodání v místě infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nevolnost, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech progredovat do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Může být pozorován vývoj protilátek proti myšímú a/nebo křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADVATE. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka 2 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích a na základě spontánních hlášení. Tabulka je v souladu s klasifikací tříd orgánových systémů MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Infekce a infestace	Chřipka	Méně časté
	Laryngitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) ^d Velmi časté (PUP) ^d
	Lymfangiitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať	Méně časté
	Zhoršení paměti	Méně časté
	Synkopa	Méně časté
	Třes	Méně časté
	Migréna	Méně časté
Dysgeuzie	Méně časté	

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Poruchy oka	Zánět oka	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
	Návaly horka	Méně časté
	Bledost	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Méně časté
	Bolest v horní části břicha	Méně časté
	Nauzea	Méně časté
	Zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté
	Nadměrné pocení	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Periferní edém	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Nepříjemné pocity	Méně časté
	Hematom místa punkce cév	Méně časté
	Únava	Není známo
	Reakce v místě injekce	Není známo
	Malátnost	Není známo
Vyšetření	Zvýšený počet monocytů	Méně časté
	Snížení hladiny koagulačního faktoru VIII ^b	Méně časté
	Snížený hematokrit	Méně časté
	Abnormální laboratorní testy	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Procedurální komplikace	Méně časté
	Krvácení po léčebném postupu	Méně časté
	Reakce v místě podání	Méně časté

- a) Vypočtené na základě celkového počtu pacientů, kteří dostávali přípravek ADVATE (418).
- b) Neočekávané snížení hladiny koagulačního faktoru VIII se objevilo u jednoho pacienta při kontinuální infuzi ADVATE po chirurgickém výkonu (pooperační dny 10 - 14). Během tohoto období byla po celou dobu zachována hemostáza a hladiny faktoru VIII v plazmě i míra clearance se upravily na dostatečné hodnoty do pooperačního dne 15. Testy na stanovení inhibitoru faktoru VIII, provedené po dokončení kontinuální infuze a při ukončení studie, byly negativní.
- c) Nežádoucí účinky jsou vysvětleny v následující části.
- d) Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

Z 229 léčených pacientů, u kterých byly zjišťovány protilátky proti CHO (ovariální buňky čínského křečička) buněčnému proteinu, byl u 3 zjištěn statisticky významný vzestupný trend v titrech, u 4 byly nalezeny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí, ale neměl žádné klinické symptomy. Z 229 léčených pacientů, u nichž byly zjišťovány protilátky proti myším IgG, se u 10 vyskytl statisticky významný vzestupný trend, u 2 byly zjištěny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí. U čtyř z těchto pacientů byly hlášeny izolované případy urtikárie, svědění, vyrážky a lehce zvýšeného počtu eozinofilů během opakovaných expozicí studovanému přípravku.

Hypersenzitivita

Mezi reakce alergického typu patří anafylaxe. Projevují se jako závrať, parestezie, vyrážka, zrudnutí, otok obličeje, kopřivka a pruritus.

Pediatriká populace

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné rozdíly specifické pro věk kromě tvorby inhibitorů u dosud neléčených pediatrických pacientů (PUP) a komplikace léčby související s použitím katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: krevní koagulační faktory VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) s různými fyziologickými funkcemi. ADVATE obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII (oktokog alfa), glykoprotein, který je biologicky ekvivalentní glykoproteinu faktoru VIII obsaženém v lidské plazmě.

Oktokog alfa je glykoprotein sestávající z 2332 aminokyselin s přibližnou molekulární hmotností 280 kD. Po infuzi hemofilickému pacientovi se oktokog alfa váže na endogenní von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který akceleruje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin potom konvertuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženými hodnotami aktivity faktoru VIII a má za následek silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, ať už spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Hladiny faktoru VIII v plazmě se zvyšují substituční terapií, která umožňuje dočasnou úpravu nedostatku faktoru VIII a úpravu sklonu ke krvácení.

Nashromáždili jsme data o navození imunotolerance (ITI) u pacientů s inhibitory. V podstudii studie 060103 u dříve neléčených pacientů (PUP) byly léčebné zákroky ITI zdokumentovány u 11 PUP. Retrospektivní analýza tabulky byla provedena u 30 pediatrických subjektů léčených ITI (ve studii 060703). V neintervenčním prospektivním registru (PASS-INT-004) bylo zdokumentováno 44 pediatrických a dospělých subjektů, z nichž 36 dokončilo ITI léčbu. Data prokazují, že lze dosáhnout imunotolerance.

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII ≥ 1 % při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADVATE u všech podskupin pediatrické populace s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) u „navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII), u nichž se vyvinuly inhibitory faktoru VIII“ a „léčby a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII)“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s ADVATE byly prováděny u dříve léčených pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilií A (výchozí faktor VIII $\leq 2\%$). Vzorokly plazmy byly analyzovány v centrální laboratoři s použitím jednostupňového koagulačního testu.

Farmakokinetické parametry, které byly součástí farmakokinetické analytické sady dle protokolu, jsou založeny na údajích od celkem 195 subjektů se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII $< 1\%$). Farmakokinetické parametry byly shrnuty dle kategorií těchto analýz u kojenců (1 měsíc až < 2 roky), dětí (2 až < 5 let), starších dětí (5 až < 12 let), dospívajících (12 až < 18 let) a dospělých (18 let nebo více), přičemž věk byl definován jako věk v době infuze ke stanovení farmakokinetiky.

Parametr (průměr \pm směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková 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
Úprava přírůstkové recovery v C_{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poločas (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
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (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
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Vypočteno jako (C_{max} – výchozí hladina faktoru VIII) děleno dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximální naměřená hladina faktoru VIII po infuzi.

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas ($t_{1/2}$) byly u malých dětí (do 6 let věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetické údaje o ADVATE u dříve neléčených pacientů nejsou v současnosti k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, lokální toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie lokální snášenlivosti u králíků ukázala, že přípravek ADVATE rekonstituovaný s 2 ml vody pro injekci je po intravenózním podání dobře tolerován. Po intraarteriální aplikaci a paravenózním podání bylo pozorováno přechodné lehké zarudnutí v místě podání. Nebylo však možné zaznamenat žádné související nežádoucí histopatologické změny, což naznačuje přechodný charakter tohoto nálezu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol
Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Jeho chemická i fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci však byla prokázána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. Konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě musí být zaznamenáno na krabičku přípravku. Přípravek nesmí být vrácen zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Uchovávejte lahvičku přípravku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Uchovávejte těsně uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička s práškem i injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla jsou ze skla třídy I, uzavřené chlorobutylovými nebo bromobutylovými pryžovými zátkami. Výrobek se dodává v jedné z následujících konfigurací:

- Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Každé balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s 2 ml rozpouštědla a pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II)..
- Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Každé balení obsahuje systém BAXJECT III v těsně uzavřeném blistru připravený k použití (injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla jsou předem sestaveny se systémem pro rekonstituci).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nedošlo ke změně jeho barvy.

Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

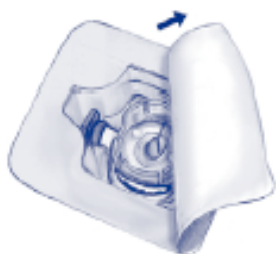
- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

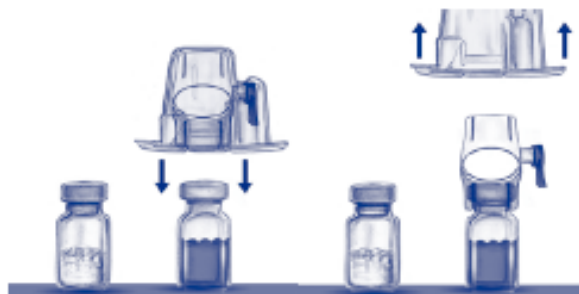
- K rekonstituci použijte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, která je součástí balení.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 - Má být použit aseptický postup
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).

8. Rozpusťte materiál jemným kruživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



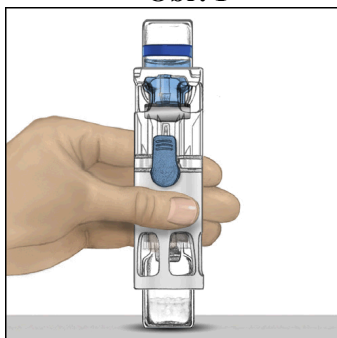
Obr. C



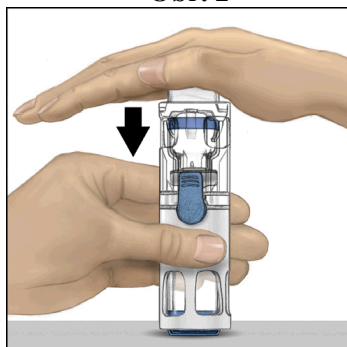
Rekonstituce se systémem BAXJECT III

- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.
 3. Otevřete balení přípravku ADVATE odloupenutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
 4. Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
 5. Jednou rukou přidržujte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
 6. Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kružte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.

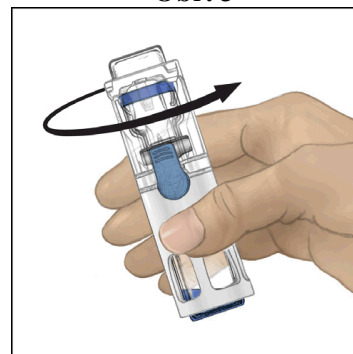
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

Parenterální léčivé přípravky by se měly před podáním zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic, kdykoliv to roztok a obal dovolí. Lze použít pouze čirý a bezbarvý roztok.

1. Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II/BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Obráťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
3. Odpojte stříkačku.
4. Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injekujte intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu. Před a během podávání ADVATE je třeba měřit tepovou frekvenci. Kdyby došlo k významnému zrychlení, po snížení rychlosti podávání nebo po dočasném přerušení injekce symptomy obvykle rychle zmizí. (Viz body 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 1000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.
Po rekonstituci obsahuje přípravek ADVATE přibližně 500 IU/ml lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.
Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,45 mmol sodíku (10 mg) v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.
Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek ADVATE je indikován pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. Pro případ anafylaktické reakce musí být ihned k dispozici resuscitační podpora.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které se vztahují ke standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), nebo v IU (podle mezinárodního standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (International Unit – IU) aktivity faktoru VIII se rovná množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand (dle potřeby)

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

$$\text{Požadované jednotky (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadovaný vzestup faktoru VIII (\%)} \times 0,5.$$

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka 1 může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech		
Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemožnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Jako vodítko k určení dávky a frekvence opakovaných infuzí se doporučuje adekvátní stanovení plazmatických hladin faktoru VIII v průběhu léčby. Zejména v případě větších chirurgických zásahů je přesné sledování substituční terapie pomocí testování plazmatické aktivity faktoru VIII nezbytné. Jednotliví pacienti se mohou lišit svou odpovědí na faktor VIII dosahováním různých hodnot obnovy faktoru VIII *in vivo* a vykazováním různého poločasů.

Profylaxe

Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Pediatrická populace

Při léčbě on demand (dle potřeby) se dávkování u pediatrických pacientů (od narození až do 18 let) neliší od dávkování u dospělých pacientů. U pacientů mladších 6 let se k profylaktické léčbě doporučují dávky faktoru VIII 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3krát až 4krát týdně.

Způsob podání

ADVATE má být podáván intravenózně. V případě, že aplikaci provádí nezdravotník, je třeba zajistit jeho odpovídající proškolení.

Rychlost podávání má být přizpůsobena tomu, jak to pacientovi nejlépe vyhovuje, maximálně 10 ml/min.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez přítomnosti cizích částic a má pH 6,7 až 7,3.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ADVATE byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu (včetně anafylaxe). Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, pacienti musí ihned přerušit používání přípravku a kontaktovat svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípot, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku je nutné postupovat podle standardních léčebných metod pro léčbu šoku.

Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, zbývá kvůli sníženému objemu injikovaného přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml vody pro injekci méně času na zareagování, tj. zastavení podávání injekce. Proto je během injikování přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml vody pro injekci doporučována opatrnost, a to zejména u dětí.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Nesprávná aplikace přípravku ADVATE

U přípravku ADVATE rekonstituovaného se 2 ml vody pro injekci může nesprávná aplikace (intraarteriální nebo paravenózní) vést k lehkým krátkodobým reakcím v místě injekce, jako jsou podlitiny a erytém.

Komplikace léčby související s použitím katétru

Pokud je potřeba centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), je nutné zvážit riziko komplikací ve vztahu k CVAD včetně místních infekcí, bakterémie a trombózy katétru.

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ADVATE pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné přesně dohledat, jaká šarže léčivého přípravku byla pacientovi podána.

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie u zvířat nebyly s faktorem VIII prováděny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván během těhotenství a kojení pouze v jasných indikacích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem ADVATE zahrnovaly 418 pacientů s alespoň jednou expozicí přípravku ADVATE; bylo při nich nahlášeno celkem 93 nežádoucích účinků léčiva (NÚ). NÚ, které se vyskytovaly s nejvyšší frekvencí, byly vývoj neutralizujících protilátek faktoru VIII (inhibitorů), bolest hlavy a horečka.

Alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (mezi které patří angioedém, pálení nebo bodání v místě infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nevolnost, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech progredovat do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Může být pozorován vývoj protilátek proti myšímú a/nebo křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADVATE. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka 2 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích a na základě spontánních hlášení. Tabulka je v souladu s klasifikací tříd orgánových systémů MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Infekce a infestace	Chřipka	Méně časté
	Laryngitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) ^d Velmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať	Méně časté
	Zhoršení paměti	Méně časté
	Synkopa	Méně časté
	Třes	Méně časté
	Migréna	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Poruchy oka	Zánět oka	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
	Návaly horka	Méně časté
	Bledost	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Méně časté
	Bolest v horní části břicha	Méně časté
	Nauzea	Méně časté
	Zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté
	Nadměrné pocení	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Periferní edém	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Nepříjemné pocity	Méně časté
	Hematom místa punkce cév	Méně časté
	Únava	Není známo
	Reakce v místě injekce	Není známo
	Malátnost	Není známo
Vyšetření	Zvýšený počet monocytů	Méně časté
	Snížení hladiny koagulačního faktoru VIII ^b	Méně časté
	Snížený hematokrit	Méně časté
	Abnormální laboratorní testy	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Procedurální komplikace	Méně časté
	Krvácení po léčebném postupu	Méně časté
	Reakce v místě podání	Méně časté

- a) Vypočtené na základě celkového počtu pacientů, kteří dostávali přípravek ADVATE (418).
- b) Neočekávané snížení hladiny koagulačního faktoru VIII se objevilo u jednoho pacienta při kontinuální infuzi ADVATE po chirurgickém výkonu (pooperační dny 10 - 14). Během tohoto období byla po celou dobu zachována hemostáza a hladiny faktoru VIII v plazmě i míra clearance se upravily na dostatečné hodnoty do pooperačního dne 15. Testy na stanovení inhibitoru faktoru VIII, provedené po dokončení kontinuální infuze a při ukončení studie, byly negativní.
- c) Nežádoucí účinky jsou vysvětleny v následující části.
- d) Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

Z 229 léčených pacientů, u kterých byly zjišťovány protilátky proti CHO (ovariální buňky čínského křečička) buněčnému proteinu, byl u 3 zjištěn statisticky významný vzestupný trend v titrech, u 4 byly nalezeny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí, ale neměl žádné klinické symptomy. Z 229 léčených pacientů, u nichž byly zjišťovány protilátky proti myším IgG, se u 10 vyskytl statisticky významný vzestupný trend, u 2 byly zjištěny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí. U čtyř z těchto pacientů

byly hlášeny izolované případy urtikárie, svědění, vyrážky a lehce zvýšeného počtu eozinofilů během opakovaných expozicí studovanému přípravku.

Hypersenzitivita

Mezi reakce alergického typu patří anafylaxe. Projevují se jako závrať, parestezie, vyrážka, zrudnutí, otok obličeje, kopřivka a pruritus.

Pediatrická populace

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné rozdíly specifické pro věk kromě tvorby inhibitorů u dosud neléčených pediatrických pacientů (PUP) a komplikace léčby související s použitím katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: krevní koagulační faktory VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) s různými fyziologickými funkcemi. ADVATE obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII (oktokog alfa), glykoprotein, který je biologicky ekvivalentní glykoproteinu faktoru VIII obsaženém v lidské plazmě.

Oktokog alfa je glykoprotein sestávající z 2332 aminokyselin s přibližnou molekulární hmotností 280 kD. Po infuzi hemofilickému pacientovi se oktokog alfa váže na endogenní von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který akceleruje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin potom konvertuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženými hodnotami aktivity faktoru VIII a má za následek silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, ať už spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Hladiny faktoru VIII v plazmě se zvyšují substituční terapií, která umožňuje dočasnou úpravu nedostatku faktoru VIII a úpravu sklonu ke krvácení.

Nashromáždili jsme data o navození imunotolerance (ITI) u pacientů s inhibitory. V podstudii studie 060103 u dříve neléčených pacientů (PUP) byly léčebné zákroky ITI zdokumentovány u 11 PUP. Retrospektivní analýza tabulky byla provedena u 30 pediatrických subjektů léčených ITI (ve studii 060703). V neintervenčním prospektivním registru (PASS-INT-004) bylo zdokumentováno 44 pediatrických a dospělých subjektů, z nichž 36 dokončilo ITI léčbu. Data prokazují, že lze dosáhnout imunotolerance.

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII

≥ 1 % při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADVATE u všech podskupin pediatrické populace s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) u „navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII), u nichž se vyvinuly inhibitory faktoru VIII“ a „léčby a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII)“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s ADVATE byly prováděny u dříve léčených pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilií A (výchozí faktor VIII ≤ 2 %). Vzorčky plazmy byly analyzovány v centrální laboratoři s použitím jednostupňového koagulačního testu.

Farmakokinetické parametry, které byly součástí farmakokinetické analytické sady dle protokolu, jsou založeny na údajích od celkem 195 subjektů se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %). Farmakokinetické parametry byly shrnuty dle kategorií těchto analýz u kojenců (1 měsíc až < 2 roky), dětí (2 až < 5 let), starších dětí (5 až < 12 let), dospívajících (12 až < 18 let) a dospělých (18 let nebo více), přičemž věk byl definován jako věk v době infuze ke stanovení farmakokinetiky.

Tabulka 3 Souhrn farmakokinetických parametrů ADVATE dle věkových skupin se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII < 1 %)					
Parametr (průměr \pm směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková 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
Úprava přírůstkové recovery v C_{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poločas (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
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (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
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Vypočteno jako (C_{max} – výchozí hladina faktoru VIII) děleno dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximální naměřená hladina faktoru VIII po infuzi.

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas ($t_{1/2}$) byly u malých dětí (do 6 let věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetické údaje o ADVATE u dříve neléčených pacientů nejsou v současnosti k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, lokální toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie lokální snášenlivosti u králíků ukázala, že přípravek ADVATE rekonstituovaný s 2 ml vody pro injekci je po intravenózním podání dobře tolerován. Po intraarteriální aplikaci a paravenózním podání bylo pozorováno přechodné lehké zarudnutí v místě podání. Nebylo však možné zaznamenat žádné související nežádoucí histopatologické změny, což naznačuje přechodný charakter tohoto nálezu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol

Chlorid sodný

Histidin

Trehalosa

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Jeho chemická i fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci však byla prokázána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. Konec 6měsíčního uchování při pokojové teplotě musí být zaznamenáno na krabičku přípravku. Přípravek nesmí být vrácen zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Uchovávejte lahvičku přípravku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Uchovávejte těsně uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička s práškem i injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla jsou ze skla třídy I, uzavřené chlorobutylovými nebo bromobutylovými pryžovými zátkami. Výrobek se dodává v jedné z následujících konfigurací:

- Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Každé balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s 2 ml rozpouštědla a pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II).
- Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Každé balení obsahuje systém BAXJECT III v těsně uzavřeném blistru připravený k použití (injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla jsou předem sestaveny se systémem pro rekonstituci).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku

Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nedošlo ke změně jeho barvy.

Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

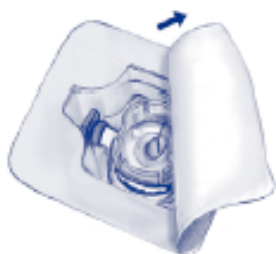
- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

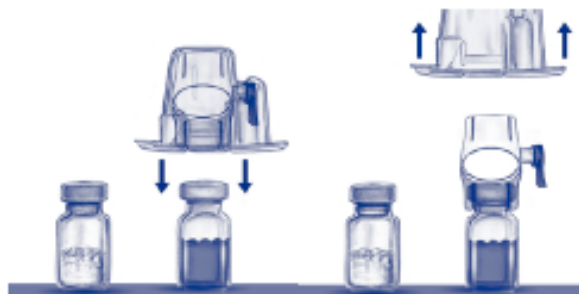
- K rekonstituci použijte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, která je součástí balení.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 - Má být použit aseptický postup
1. Je-li přípravek ještě uchováván v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).

8. Rozpusťte materiál jemným krouživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



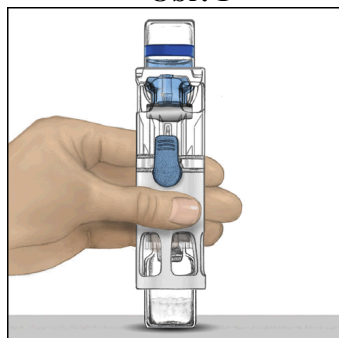
Obr. C



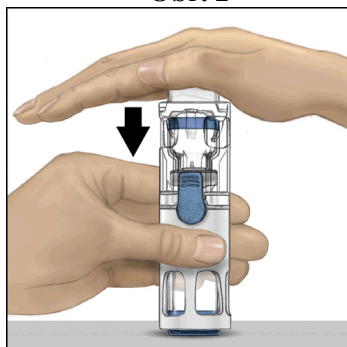
Rekonstituce se systémem BAXJECT III

- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.
 3. Otevřete balení přípravku ADVATE odloupenutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
 4. Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
 5. Jednou rukou přidržujte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
 6. Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kroužte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.

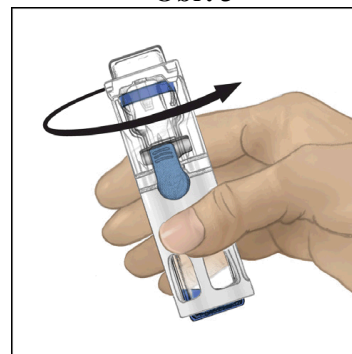
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

Parenterální léčivé přípravky by se měly před podáním zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic, kdykoliv to roztok a obal dovolí. Lze použít pouze čirý a bezbarvý roztok.

1. Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II/BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Obráťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
3. Odpojte stříkačku.
4. Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injekujte intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu. Před a během podávání ADVATE je třeba měřit tepovou frekvenci. Kdyby došlo k významnému zrychlení, po snížení rychlosti podávání nebo po dočasném přerušení injekce symptomy obvykle rychle zmizí. (Viz body 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/009
EU/1/03/271/019

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 1500 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa. Po rekonstituci obsahuje přípravek ADVATE přibližně 750 IU/ml lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), octocogum alfa.

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu. Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,45 mmol sodíku (10 mg) v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek ADVATE je indikován pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie. Pro případ anafylaktické reakce musí být ihned k dispozici resuscitační podpora.

Dávkování

Dávka a délka substituční terapie závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které se vztahují ke standardu WHO pro přípravky faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (ve vztahu k normální lidské plazmě), nebo v IU (podle mezinárodního standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (International Unit – IU) aktivity faktoru VIII se rovná množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba on demand (dle potřeby)

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se určuje podle následujícího vzorce:

Požadované jednotky (IU) = tělesná hmotnost (kg) x požadovaný vzestup faktoru VIII (%) x 0,5.

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka 1 může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech:

Tabulka 1 Návod pro dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech		
Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemožnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Jako vodítko k určení dávky a frekvence opakovaných infuzí se doporučuje adekvátní stanovení plazmatických hladin faktoru VIII v průběhu léčby. Zejména v případě větších chirurgických zásahů je přesné sledování substituční terapie pomocí testování plazmatické aktivity faktoru VIII nezbytné. Jednotliví pacienti se mohou lišit svou odpovědí na faktor VIII dosahováním různých hodnot obnovy faktoru VIII *in vivo* a vykazováním různého poločasu.

Profylaxe

Pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A jsou obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Pediatrická populace

Při léčbě on demand (dle potřeby) se dávkování u pediatrických pacientů (od narození až do 18 let) neliší od dávkování u dospělých pacientů. U pacientů mladších 6 let se k profylaktické léčbě doporučují dávky faktoru VIII 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3krát až 4krát týdně.

Způsob podání

ADVATE má být podáván intravenózně. V případě, že aplikaci provádí nezdravotník, je třeba zajistit jeho odpovídající proškolení.

Rychlost podávání má být přizpůsobena tomu, jak to pacientovi nejlépe vyhovuje, maximálně 10 ml/min.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez přítomnosti cizích částic a má pH 6,7 až 7,3.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na myší nebo křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku ADVATE byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu (včetně anafylaxe). Přípravek obsahuje stopy myších a křeččích proteinů. Pokud se symptomy hypersenzitivity objeví, pacienti musí ihned přerušit používání přípravku a kontaktovat svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí zahrnujících kopřivku, generalizovanou kopřivku, tlak na hrudi, sípot, hypotenzi a anafylaxi.

V případě šoku je nutné postupovat podle standardních léčebných metod pro léčbu šoku.

Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, zbývá kvůli sníženému objemu injikovaného přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml vody pro injekci méně času na zareagování, tj. zastavení podávání injekce. Proto je během injikování přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml vody pro injekci doporučována opatrnost, a to zejména u dětí.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 100 dnech expozice.

Po převedení dříve léčených pacientů, s více než 100 dny expozice a vznikem inhibitorů v předchozí anamnéze, z jednoho přípravku faktoru VIII na jiný byly zaznamenány případy rekurence inhibitorů (nízkého titru). Proto se po záměně jakéhokoliv přípravku doporučuje u těchto pacientů sledovat, zda se u nich inhibitory znovu neobjeví.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Nesprávná aplikace přípravku ADVATE

U přípravku ADVATE rekonstituovaného se 2 ml vody pro injekci může nesprávná aplikace (intraarteriální nebo paravenózní) vést k lehkým krátkodobým reakcím v místě injekce, jako jsou podlitiny a erytém.

Komplikace léčby související s použitím katétru

Pokud je potřeba centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), je nutné zvážit riziko komplikací ve vztahu k CVAD včetně místních infekcí, bakterémie a trombózy katétru.

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Důrazně se doporučuje po každém podání přípravku ADVATE pacientovi zaznamenat název a číslo šarže přípravku, aby bylo možné přesně dohledat, jaká šarže léčivého přípravku byla pacientovi podána.

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Reprodukční studie u zvířat nebyly s faktorem VIII prováděny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou zkušenosti s použitím faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto má být faktor VIII podáván během těhotenství a kojení pouze v jasných indikacích.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Klinické studie s přípravkem ADVATE zahrnovaly 418 pacientů s alespoň jednou expozicí přípravku ADVATE; bylo při nich nahlášeno celkem 93 nežádoucích účinků léčiva (NÚ). NÚ, které se vyskytovaly s nejvyšší frekvencí, byly vývoj neutralizujících protilátek faktoru VIII (inhibitorů), bolest hlavy a horečka.

Alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (mezi které patří angioedém, pálení nebo bodání v místě infuze, třesavka, zrudnutí, generalizovaná kopřivka, bolest hlavy, kopřivka, hypotenze, letargie, nevolnost, neklid, tachykardie, tlak na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech progredovat do těžké anafylaxe (včetně šoku).

Může být pozorován vývoj protilátek proti myšímú a/nebo křeččímu proteinu se souvisejícími hypersenzitivními reakcemi.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADVATE. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Následující tabulka 2 uvádí frekvence výskytu nežádoucích účinků léčiva v klinických studiích a na základě spontánních hlášení. Tabulka je v souladu s klasifikací tříd orgánových systémů MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí).

Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Infekce a infestace	Chřipka	Méně časté
	Laryngitida	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) ^d Velmi časté (PUP) ^d
	Lymfangitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Není známo
	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závrať	Méně časté
	Zhoršení paměti	Méně časté
	Synkopa	Méně časté
	Třes	Méně časté
	Migréna	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté
Poruchy oka	Zánět oka	Méně časté

Tabulka 2 Frekvence výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích a na základě spontánních hlášení		
Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence^a
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Cévní poruchy	Hematom	Méně časté
	Návaly horka	Méně časté
	Bledost	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Méně časté
	Bolest v horní části břicha	Méně časté
	Nauzea	Méně časté
	Zvracení	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Svědění	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté
	Nadměrné pocení	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Periferní edém	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Nepříjemné pocity	Méně časté
	Hematom místa punkce cév	Méně časté
	Únava	Není známo
	Reakce v místě injekce	Není známo
	Malátnost	Není známo
Vyšetření	Zvýšený počet monocytů	Méně časté
	Snížení hladiny koagulačního faktoru VIII ^b	Méně časté
	Snížený hematokrit	Méně časté
	Abnormální laboratorní testy	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Procedurální komplikace	Méně časté
	Krvácení po léčebném postupu	Méně časté
	Reakce v místě podání	Méně časté

- a) Vypočtené na základě celkového počtu pacientů, kteří dostávali přípravek ADVATE (418).
- b) Neočekávané snížení hladiny koagulačního faktoru VIII se objevilo u jednoho pacienta při kontinuální infuzi ADVATE po chirurgickém výkonu (pooperační dny 10 - 14). Během tohoto období byla po celou dobu zachována hemostáza a hladiny faktoru VIII v plazmě i míra clearance se upravily na dostatečné hodnoty do pooperačního dne 15. Testy na stanovení inhibitoru faktoru VIII, provedené po dokončení kontinuální infuze a při ukončení studie, byly negativní.
- c) Nežádoucí účinky jsou vysvětleny v následující části.
- d) Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

Z 229 léčených pacientů, u kterých byly zjišťovány protilátky proti CHO (ovariální buňky čínského křečička) buněčnému proteinu, byl u 3 zjištěn statisticky významný vzestupný trend v titrech, u 4 byly nalezeny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí, ale neměl žádné klinické symptomy. Z 229 léčených pacientů, u nichž byly zjišťovány protilátky proti myším IgG, se u 10 vyskytl statisticky významný vzestupný trend, u 2 byly zjištěny ustálené vysoké hladiny nebo přechodné prudké vzestupy a jeden pacient vykazoval obojí. U čtyř z těchto pacientů byly hlášeny izolované případy urtikárie, svědění, vyrážky a lehce zvýšeného počtu eozinofilů během opakovaných expozicí studovanému přípravku.

Hypersenzitivita

Mezi reakce alergického typu patří anafylaxe. Projevují se jako závrať, parestezie, vyrážka, zrudnutí, otok obličeje, kopřivka a pruritus.

Pediatrická populace

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné rozdíly specifické pro věk kromě tvorby inhibitorů u dosud neléčených pediatrických pacientů (PUP) a komplikace léčby související s použitím katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: krevní koagulační faktory VIII. ATC kód: B02BD02.

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) s různými fyziologickými funkcemi. ADVATE obsahuje rekombinantní koagulační faktor VIII (oktokog alfa), glykoprotein, který je biologicky ekvivalentní glykoproteinu faktoru VIII obsaženém v lidské plazmě.

Oktokog alfa je glykoprotein sestávající z 2332 aminokyselin s přibližnou molekulární hmotností 280 kD. Po infuzi hemofilickému pacientovi se oktokog alfa váže na endogenní von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor aktivovaného faktoru IX, který akceleruje konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X konvertuje protrombin na trombin. Trombin potom konvertuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit sraženina. Hemofilie A je na pohlaví závislá dědičná porucha krevní srážlivosti způsobená sníženými hodnotami aktivity faktoru VIII a má za následek silné krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, ať už spontánní nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického traumatu. Hladiny faktoru VIII v plazmě se zvyšují substituční terapií, která umožňuje dočasnou úpravu nedostatku faktoru VIII a úpravu sklonu ke krvácení.

Nashromáždili jsme data o navození imunotolerance (ITI) u pacientů s inhibitory. V podstudii studie 060103 u dříve neléčených pacientů (PUP) byly léčebné zákroky ITI zdokumentovány u 11 PUP. Retrospektivní analýza tabulky byla provedena u 30 pediatrických subjektů léčených ITI (ve studii 060703). V neinterventním prospektivním registru (PASS-INT-004) bylo zdokumentováno 44 pediatrických a dospělých subjektů, z nichž 36 dokončilo ITI léčbu. Data prokazují, že lze dosáhnout imunotolerance.

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII ≥ 1 % při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADVATE u všech podskupin pediatrické populace s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII) u „navození imunitní tolerance u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII), u nichž se vyvinuly inhibitory faktoru VIII“ a „léčby a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII)“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny farmakokinetické studie s ADVATE byly prováděny u dříve léčených pacientů s těžkou až středně těžkou hemofilií A (výchozí faktor VIII $\leq 2\%$). Vzorokly plazmy byly analyzovány v centrální laboratoři s použitím jednostupňového koagulačního testu.

Farmakokinetické parametry, které byly součástí farmakokinetické analytické sady dle protokolu, jsou založeny na údajích od celkem 195 subjektů se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII $< 1\%$). Farmakokinetické parametry byly shrnuty dle kategorií těchto analýz u kojenců (1 měsíc až < 2 roky), dětí (2 až < 5 let), starších dětí (5 až < 12 let), dospívajících (12 až < 18 let) a dospělých (18 let nebo více), přičemž věk byl definován jako věk v době infuze ke stanovení farmakokinetiky.

Tabulka 3 Souhrn farmakokinetických parametrů ADVATE dle věkových skupin se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII $< 1\%$)					
Parametr (průměr \pm směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková 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
Úprava přírůstkové recovery v C_{max} (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poločas (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
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (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
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 \pm 2,8	12,0 \pm 2,7	15,1 \pm 4,7	15,0 \pm 5,0	16,2 \pm 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 \pm 0,9	4,8 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,0	3,6 \pm 1,2

^a Vypočteno jako (C_{max} – výchozí hladina faktoru VIII) děleno dávkou v IU/kg, kde C_{max} je maximální naměřená hladina faktoru VIII po infuzi.

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas ($t_{1/2}$) byly u malých dětí (do 6 let věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

Farmakokinetické údaje o ADVATE u dříve neléčených pacientů nejsou v současnosti k dispozici.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxikologie, toxicity po opakovaném podávání, lokální toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie lokální snášenlivosti u králíků ukázala, že přípravek ADVATE rekonstituovaný s 2 ml vody pro injekci je po intravenózním podání dobře tolerován. Po intraarteriální aplikaci a paravenózním podání bylo pozorováno přechodné lehké zarudnutí v místě podání. Nebylo však možné zaznamenat žádné související nežádoucí histopatologické změny, což naznačuje přechodný charakter tohoto nálezu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol
Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Jeho chemická i fyzikální stabilita před použitím po rekonstituci však byla prokázána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin.

Během doby použitelnosti může být přípravek uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. Konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě musí být zaznamenáno na krabičku přípravku. Přípravek nesmí být vrácen zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Uchovávejte lahvičku přípravku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Uchovávejte těsně uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička s práškem i injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla jsou ze skla třídy I, uzavřené chlorobutylovými nebo bromobutylovými pryžovými zátkami. Výrobek se dodává v jedné z následujících konfigurací:

- Přípravek ADVATE s pomůckou BAXJECT II: Každé balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s 2 ml rozpouštědla a pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II)..
- Přípravek ADVATE v systému BAXJECT III: Každé balení obsahuje systém BAXJECT III v těsně uzavřeném blistru připravený k použití (injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla jsou předem sestaveny se systémem pro rekonstituci).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku

Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nedošlo ke změně jeho barvy.

Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

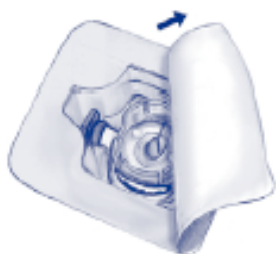
- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

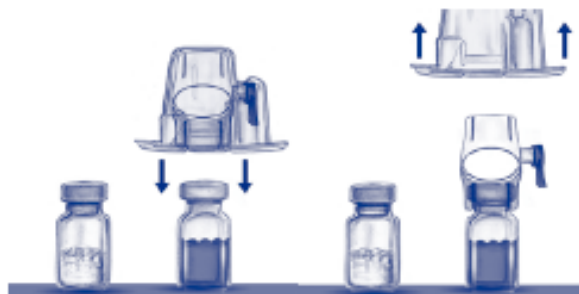
- K rekonstituci použijte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, která je součástí balení.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 - Má být použit aseptický postup
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).

8. Rozpusťte materiál jemným kruživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



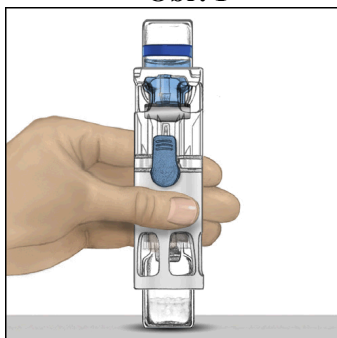
Obr. C



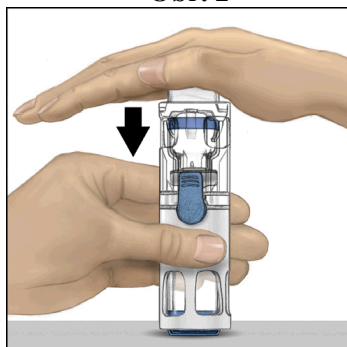
Rekonstituce se systémem BAXJECT III

- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.
 3. Otevřete balení přípravku ADVATE odloupenutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
 4. Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
 5. Jednou rukou přidržujte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
 6. Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kružíte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.

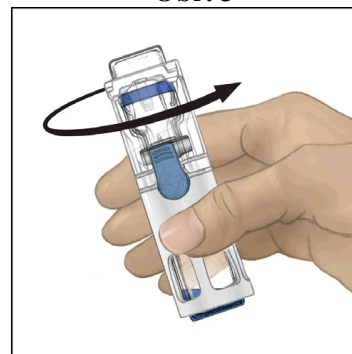
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

Parenterální léčivé přípravky by se měly před podáním zkontrolovat s ohledem na přítomnost pevných částic, kdykoliv to roztok a obal dovolí. Lze použít pouze čirý a bezbarvý roztok.

1. Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II/BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II/BAXJECT III.
2. Obráťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
3. Odpojte stříkačku.
4. Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injekujte intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu. Před a během podávání ADVATE je třeba měřit tepovou frekvenci. Kdyby došlo k významnému zrychlení, po snížení rychlosti podávání nebo po dočasném přerušení injekce symptomy obvykle rychle zmizí. (Viz body 4.4 a 4.8).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004
Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky(-ek)

Baxalta Manufacturing Sarl.
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Švýcarsko

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.
2A Woodlands Industrial Park D Street 2
Singapore 737779
Singapur

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 250 IU oktokoagu alfa, přibližně 50 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 250 IU oktokoagu alfa, 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci, 1 pomůcka BAXJECT II.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:
Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 250

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 250 IU prášek pro injekční roztok.
octocogum alfa
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému podání.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 IU oktokogu alfa

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 250 IU oktokoagu alfa, přibližně 50 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 250 IU oktokoagu alfa a 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci předem sestavená se systémem BAXJECT III.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:
Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG
A-1221 Vídeň
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ADVATE 250

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**ŠTÍTEK BLISTRU (SYSTÉM BAXJECT III)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.
Pokud je balení otevřeno nebo poškozeno, přípravek nepoužívejte.
Injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla předem sestavené se systémem BAXJECT III.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK SESTAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 250

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

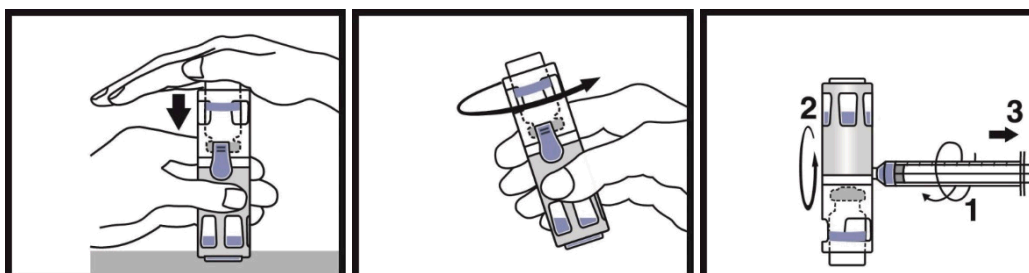
3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 250

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (POMŮČKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 500 IU oktokoгу alfa, přibližně 100 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 500 IU oktokoгу alfa. 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci, 1 pomůčka BAXJECT II.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:
Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 500

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 500 IU prášek pro injekční roztok.
octocogum alfa
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému podání

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 IU oktokogu alfa

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 500 IU oktokoagu alfa, přibližně 100 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 500 IU oktokoagu alfa a 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci předem sestavená se systémem BAXJECT III.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:
Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 500

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK BLISTRU (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce,
Pokud je balení otevřeno nebo poškozeno, přípravek nepoužívejte.
Injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla předem sestavené se systémem BAXJECT III.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK SESTAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 500

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

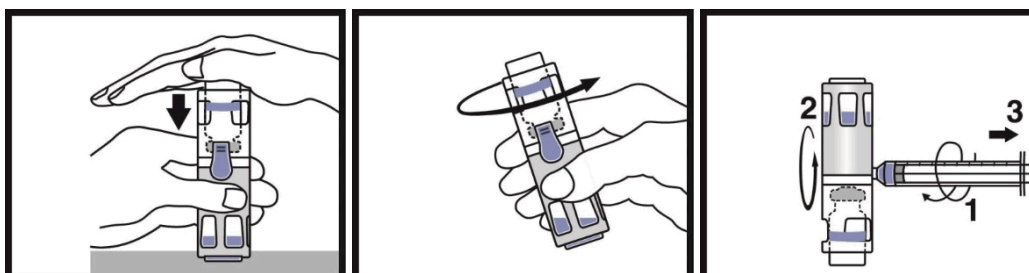
3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 500

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 1000 IU oktokogu alfa, přibližně 200 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 1000 IU oktokogu alfa, 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci, 1 pomůcka BAXJECT II.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 1000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

ADVATE 1000 IU prášek pro injekční roztok.
octocogum alfa
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému podání.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1000 IU oktokogu alfa

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 1000 IU oktokogu alfa, přibližně 200 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 1000 IU oktokogu alfa a 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci předem sestavená se systémem BAXJECT III.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/013

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 1000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK BLISTRU (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce,
Pokud je balení otevřeno nebo poškozeno, přípravek nepoužívejte.
Injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla předem sestavené se systémem BAXJECT III.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK SESTAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

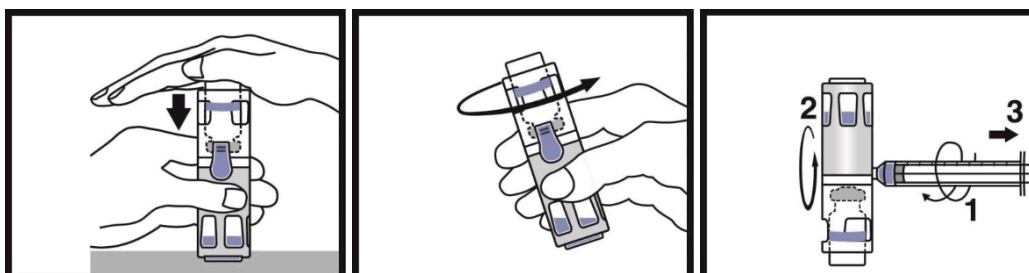
3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (SYSTÉM BAXJECT III)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 1000

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (POMŮČKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 1500 IU oktokogu alfa, přibližně 300 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 1500 IU oktokogu alfa, 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci, 1 pomůčka BAXJECT II.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:
Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 1500

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

ADVATE 1500 IU prášek pro injekční roztok.
octocogum alfa
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému podání.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1500 IU oktokogu alfa

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 1500 IU oktokogu alfa, přibližně 300 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 1500 IU oktokogu alfa a 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci předem sestavená se systémem BAXJECT III.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:
Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/014

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 1500

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**ŠTÍTEK BLISTRU (SYSTÉM BAXJECT III)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ADVATE 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce,
Pokud je balení otevřeno nebo poškozeno, přípravek nepoužívejte.
Injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla předem sestavené se systémem BAXJECT III.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK SESTAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1500

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

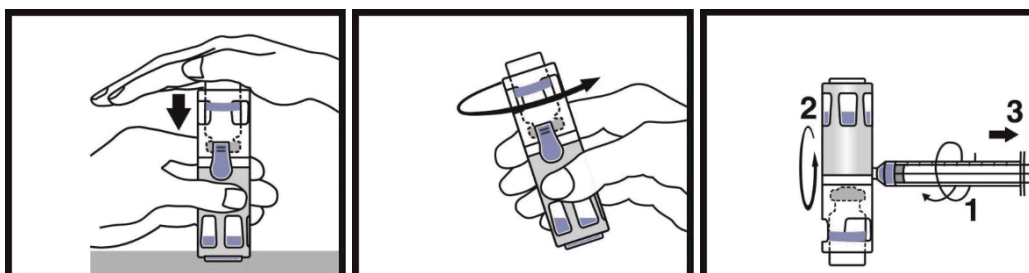
3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 1500

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 2000 IU oktokogu alfa, přibližně 400 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 2000 IU oktokogu alfa, 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci, 1 pomůcka BAXJECT II.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 2000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

ADVATE 2000 IU prášek pro injekční roztok.
octocogum alfa
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému podání

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

2000 IU oktokogu alfa

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 2000 IU oktokogu alfa, přibližně 400 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 2000 IU oktokogu alfa a 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci předem sestavená se systémem BAXJECT III.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:
Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/015

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 2000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK BLISTRU (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce,
Pokud je balení otevřeno nebo poškozeno, přípravek nepoužívejte.
Injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla předem sestavené se systémem BAXJECT III.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK SESTAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 2000

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

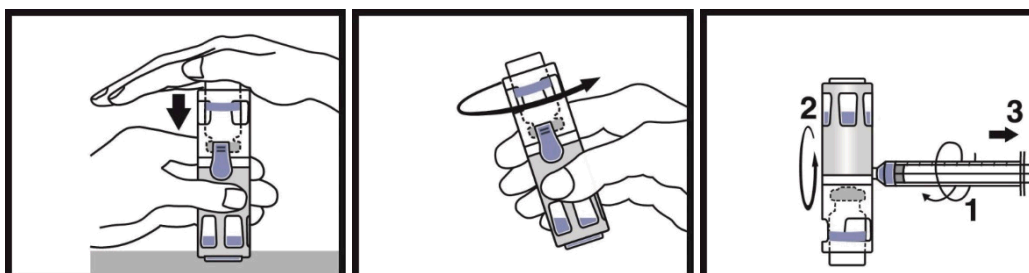
3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

ADVATE 2000

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (POMŮČKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

1 injekční lahvička: 3000 IU oktokogu alfa, přibližně 600 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 3000 IU oktokogu alfa, 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci, 1 pomůčka BAXJECT II.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:
Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 3000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

ADVATE 3000 IU prášek pro injekční roztok.
octocogum alfa
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému podání.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

3000 IU oktokogu alfa

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 3000 IU oktokogu alfa, přibližně 600 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 3000 IU oktokogu alfa a 1 injekční lahvička s 5 ml vody pro injekci předem sestavená se systémem BAXJECT III.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 3000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK BLISTRU (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce,
Pokud je balení otevřeno nebo poškozeno, přípravek nepoužívejte.
Injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 5 ml rozpouštědla předem sestavené se systémem
BAXJECT III.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK SESTAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 3000

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

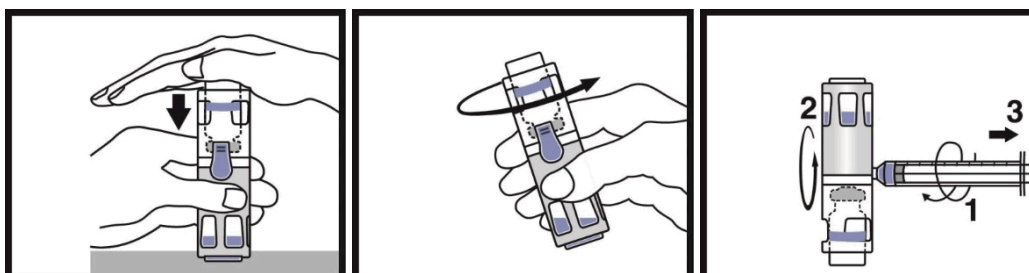
3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

ADVATE 3000

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 250 IU oktokoagu alfa, přibližně 125 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 250 IU oktokoagu alfa, 1 injekční lahvička s 2 ml vody pro injekci, 1 pomůcka BAXJECT II.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 250

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 250 IU prášek pro injekční roztok.
octocogum alfa
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému podání.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 IU oktokogu alfa

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 250 IU oktokogu alfa, přibližně 125 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 250 IU oktokogu alfa a 1 injekční lahvička s 2 ml vody pro injekci předem sestavená se systémem BAXJECT III.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/017

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 250

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK BLISTRU (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce,
Pokud je balení otevřeno nebo poškozeno, přípravek nepoužívejte.
Injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla předem sestavené se systémem BAXJECT III.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK SESTAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 250

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

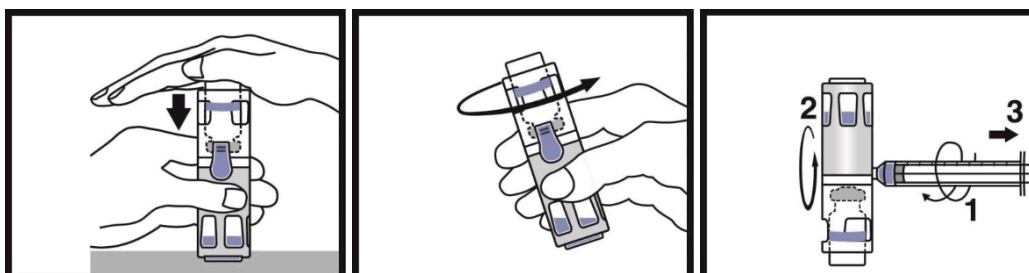
3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 250

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 500 IU oktokogu alfa, přibližně 250 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 500 IU oktokogu alfa, 1 injekční lahvička s 2 ml vody pro injekci, 1 pomůcka BAXJECT II.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 500

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 500 IU prášek pro injekční roztok.
octocogum alfa
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému podání.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

500 IU oktokogu alfa

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 500 IU oktokogu alfa, přibližně 250 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 500 IU oktokogu alfa a 1 injekční lahvička s 2 ml vody pro injekci předem sestavená se systémem BAXJECT III.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/018

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 500

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK BLISTRU (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce,
Pokud je balení otevřeno nebo poškozeno, přípravek nepoužívejte.
Injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla předem sestavené se systémem BAXJECT III.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK SESTAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 500

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

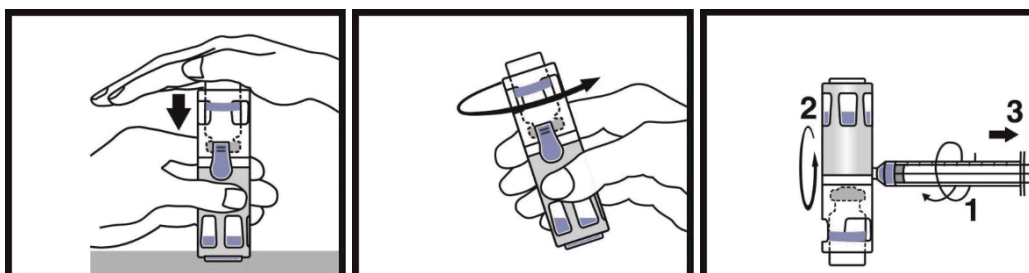
3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (SYSTÉM BAXJECT III)**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 500

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (POMŮČKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 1000 IU oktokogu alfa, přibližně 500 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 1000 IU oktokogu alfa, 1 injekční lahvička s 2 ml vody pro injekci, 1 pomůčka BAXJECT II.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:
Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 1000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 1000 IU prášek pro injekční roztok.
octocogum alfa
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému podání.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1000 IU oktokogu alfa

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 1000 IU oktokogu alfa, přibližně 500 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 1000 IU oktokogu alfa a 1 injekční lahvička s 2 ml vody pro injekci předem sestavená se systémem BAXJECT III.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/019

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 1000

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK BLISTRU (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce,
Pokud je balení otevřeno nebo poškozeno, přípravek nepoužívejte.
Injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla předem sestavené se systémem BAXJECT III.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK SESTAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

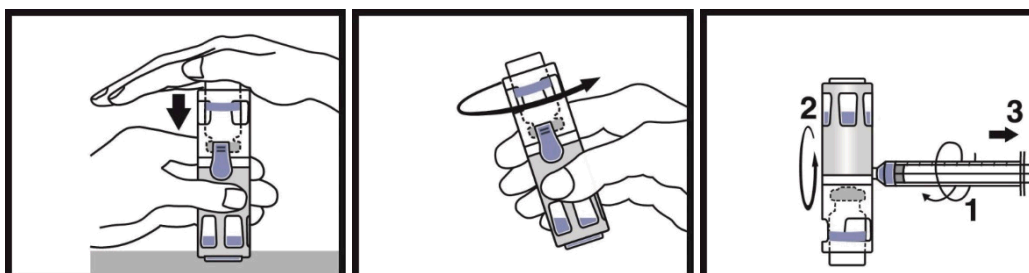
3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 1000

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (POMŮČKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 1500 IU oktokogu alfa, přibližně 750 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 1500 IU oktokogu alfa, 1 injekční lahvička s 2 ml vody pro injekci, 1 pomůčka BAXJECT II.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:
Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:
Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 1500

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 1500 IU prášek pro injekční roztok.
octocogum alfa
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému podání.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1500 IU oktokogu alfa

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (POMŮCKA BAXJECT II)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII).

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička: 1500 IU oktokogu alfa, přibližně 750 IU/ml po rekonstituci.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80, glutathion.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Obsah: 1 injekční lahvička s 1500 IU oktokogu alfa a 1 injekční lahvička s 2 ml vody pro injekci předem sestavená se systémem BAXJECT III.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání, po rekonstituci.

Pouze k jednorázovému podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED a doSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP:

Na konci 6. měsíce, pokud je skladován při pokojové teplotě:

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Vídeň

Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/271/020

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ADVATE 1500

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK BLISTRU (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.
octocogum alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Intravenózní podání, po rekonstituci.
Použijte ihned nebo do 3 hodin od rekonstituce,
Pokud je balení otevřeno nebo poškozeno, přípravek nepoužívejte.
Injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s 2 ml rozpouštědla předem sestavené se systémem BAXJECT III.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

ŠTÍTEK SESTAVY (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADVATE 1500

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG

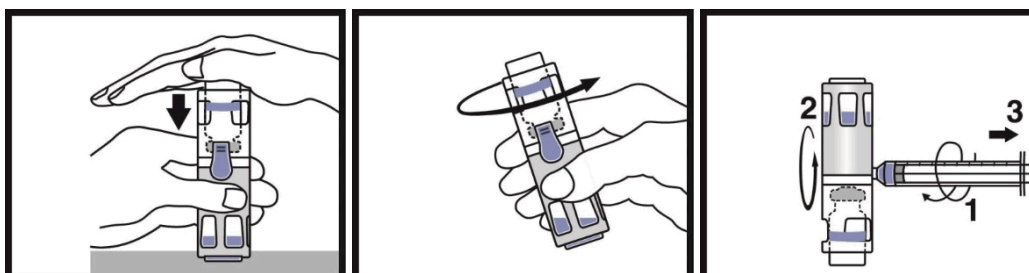
3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S PRÁŠKEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADVATE 1500

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY S ROZPOUŠTĚDLEM (SYSTÉM BAXJECT III)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je ADVATE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete ADVATE používat
3. Jak se ADVATE používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak uchovávat ADVATE
6. Obsah balení a další informace

1. CO JE ADVATE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

ADVATE obsahuje léčivou látku oktokog alfa, lidský koagulační faktor VIII produkovaný technologií rekombinace DNA. Faktor VIII je nutný k tvorbě krevní sraženiny a zástavě krvácení. U pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII) chybí nebo nefunguje správně.

ADVATE se používá k léčbě a prevenci krvácení u pacientů všech věkových skupin s hemofilií A (vrozená porucha krvácení způsobená nedostatkem faktoru VIII).

ADVATE se připravuje bez přidání jakéhokoli lidského nebo zvířecího proteinu během všech fází výrobního procesu.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ADVATE POUŽÍVAT

Nepoužívejte ADVATE

- jestliže jste alergický(á) na oktokog alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste alergický(á) na myší nebo křeččí proteiny

Jestliže si tím nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ADVATE se poradte se svým lékařem. Je třeba, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste byl(a) v minulosti léčen(a) přípravky obsahujícími faktor VIII, zejména pokud se

u Vás vyvinuly inhibitory, protože může existovat zvýšené riziko, že se objeví znovu. Inhibitory jsou blokující protilátky proti faktoru VIII, které snižují účinnost ADVATE v prevenci a léčbě krvácení. Vývoj inhibitorů je známou komplikací léčby hemofilie A. Pokud Vaše krvácení nelze zvládnout přípravkem ADVATE, sdělte to ihned svému lékaři.

Existuje vzácné riziko, že vznikne anafylaktická reakce (těžká, náhlá alergická reakce) na ADVATE. Mějte na paměti časné příznaky alergických reakcí, jako je vyrážka, kopřivka, pupeny, celkové svědění, otok rtů a jazyka, ztížené dýchání, sípot, tlak na hrudi, celkový pocit nevolnosti a závratě. Tyto příznaky mohou být časnou známkou anafylaktického šoku, k jehož projevům mohou dále patřit extrémní závratě, ztráta vědomí a extrémní dýchací potíže.

Pokud se některý z těchto příznaků objeví, ihned zastavte injekci a kontaktujte svého lékaře. Těžké příznaky, včetně dýchacích potíží a (téměř) mdlob, vyžadují okamžitou neodkladnou léčbu.

Pacienti s inhibitory faktoru VIII

Tvorba inhibitorů (protilátek) je známou komplikací, k níž může dojít během léčby všemi přípravky s faktorem VIII. Tyto inhibitory, zejména při vysokých hladinách, zabraňují správnému fungování léčby a vznik těchto inhibitorů bude u Vás nebo Vašeho dítěte pečlivě sledován. Jestliže u Vás nebo Vašeho dítěte nebude krvácení zvládnuto přípravkem ADVATE, ihned informujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí (od narození do věku 18 let).

Další léčivé přípravky a ADVATE

Informujte svého lékaře o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek ADVATE obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. JAK SE ADVATE POUŽÍVÁ

Léčba přípravkem ADVATE bude zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s hemofilií A.

Váš lékař vypočítá dávku přípravku ADVATE (v mezinárodních jednotkách neboli IU) v závislosti na vašem zdravotním stavu a tělesné hmotnosti a podle toho, zda je určen k prevenci nebo léčbě krvácení. Frekvence podání bude záviset na tom, jak dobře bude ADVATE ve Vašem případě účinkovat. Léčba přípravkem ADVATE je obvykle doživotní.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Prevence krvácení

Obvyklá dávka oktokogu alfa je 20 až 40 IU na kilogram tělesné hmotnosti, podávaná každé 2 až 3 dny. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nezbytné kratší intervaly mezi dávkami nebo vyšší dávky.

Léčba krvácení

Dávka oktokogu alfa je vypočítána podle Vaší tělesné hmotnosti a požadované hladiny faktoru VIII. Cílová hladina faktoru VIII bude záviset na závažnosti a místě krvácení.

$$\text{Dávka (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{žádaný vzestup faktoru VIII (\% z normálu)} \times 0,5$$

Máte-li pocit, že účinek ADVATE je nedostatečný, sdělte to svému lékaři.

Váš lékař provede určité laboratorní testy, aby se ujistil, že hladina faktoru VIII ve Vaší krvi je dostatečná. To je zvláště důležité, pokud podstupujete velký chirurgický výkon.

Použití u dětí a dospívajících (od narození do věku 18 let)

Při léčbě krvácení se dávkování u dětí neliší od dospělých pacientů. K prevenci krvácení u dětí mladších 6 let se doporučují dávky 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3- až 4krát týdně. Způsob podávání přípravku ADVATE (intravenózně) se neliší od způsobu podávání tohoto přípravku u dospělých. Může být třeba použít centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), které umožní časté infuze produktů faktoru VIII.

Jak se ADVATE podává

ADVATE obvykle podává do žíly (intravenózně) Váš lékař nebo zdravotní sestra. ADVATE můžete aplikovat také Vy nebo jiná vhodná osoba po patřičném vyškolení. Podrobný návod na použití je uveden na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku ADVATE, než jste měl(a)

ADVATE používejte vždy přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Pokud si nejste jist(á), kontaktujte svého lékaře. Pokud si aplikujete více přípravku ADVATE, než je doporučeno, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek ADVATE

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokračujte s dalším pravidelným podáním a dále pokračujte podle doporučení Vašeho lékaře.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek ADVATE

Nepřerušujte používání ADVATE bez konzultace s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se objeví závažné, náhlé alergické (anafylaktické) reakce, je nutno okamžitě zastavit injekci. Pokud máte některý z následujících časných příznaků alergických reakcí, musíte **okamžitě kontaktovat svého lékaře:**

- vyrážka, kopřivka, generalizované svědění
- otok rtů a jazyka
- ztížené dýchání, sípot, tlak na hrudi
- celkový pocit nevolnosti
- závrať a ztráta vědomí

Závažné příznaky, včetně dýchacích obtíží a (téměř) mdlob, vyžadují neodkladnou léčbu.

U dětí, které nebyly dříve léčeny přípravky s faktorem VIII, se mohou protilátky inhibitorů (viz bod 2) tvořit velmi často (více než 1 z 10 osob); avšak riziko u pacientů, kteří byli dříve léčeni faktorem VIII (více než 150 dní léčby), je méně časté (méně než 1 ze 100 osob). Pokud k tomu dojde, mohou Vaše

léky nebo léky Vašeho dítěte přestat správně fungovat a může se u Vás nebo Vašeho dítěte objevit přetrvávající krvácení. V takovém případě je třeba, abyste se ihned obrátil(a) na svého lékaře.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
Inhibitory faktoru VIII (u dětí dříve neléčených přípravky s faktorem VIII).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
Bolest hlavy a horečka.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
Inhibitory faktoru VIII (u pacientů dříve léčených faktorem VIII (více než 150 dní léčby)), závrat', chřipka, mdloba, abnormální srdeční tep, zarudlé svědící bulky na kůži, nepříjemný pocit na hrudi, modřina v místě injekce, reakce v místě injekce, svědění, zvýšené pocení, neobvyklá pachut' v ústech, návaly horka, migrény, poruchy paměti, zimnice, průjem, pocit na zvracení, zvracení, ztížené dýchání, bolest v krku, infekce lymfatických cév, zblednutí kůže, oční zánět, vyrážka, nadměrné pocení, otoky nohou a dolních končetin, snížení počtu červených krvinek, zvýšení určitého typu bílých krvinek (monocytů) a bolest v horní části břicha nebo dolní části hrudníku.

Ve vztahu k chirurgickému výkonu

Katérové infekce, snížení počtu červených krvinek, otoky končetin a kloubů, prodloužené krvácení po odstranění drénu, snížená hladina faktoru VIII a pooperační zhmožděnina.

Související s centrálním venózním přístupovým zařízením (CVAD)

Katérové infekce, systémové infekce a lokální srážení krve v místě katétru.

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
Potenciálně život ohrožující reakce (anafylaxe) a jiné alergické reakce (přecitlivělost), celkové poruchy (utahanost, nedostatek energie).

Další nežádoucí účinky u dětí

Mimo vývoje inhibitorů u dříve neléčených dětských pacientů (PUP) a komplikací souvisejících s přítomností katétru nebyly v klinických studiích zaznamenány žádné rozdíly specifické z hlediska věku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. JAK UCHOVÁVAT ADVATE

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Během doby použitelnosti může být injekční lahvička s práškem uchovávána při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. V takovém případě tento přípravek expiruje na konci tohoto 6měsíčního období nebo po uplynutí data použitelnosti vytištěného na injekční lahvičce výrobku, podle toho, co nastane dříve. Prosím zaznamenejte konec 6měsíčního uchovávání při

pokožkové teplotě na krabičku přípravku. Po ukončení uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen zpět do chladničky.

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek je určen pouze k jednorázovému podání. Všechny nepoužitý roztok vhodným způsobem zlikvidujte.

Přípravek použijte ihned, jakmile se prášek zcela rozpustí.

Po přípravě nevracejte roztok do chladničky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. OBSAH BALENÍ A DALŠÍ INFORMACE

Co ADVATE obsahuje

- Léčivou látkou je octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII, produkovaný technologií rekombinace DNA v buňkách vaječníků čínské křečičky). Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 nebo 3 000 IU oktokogu alfa.
- Pomocnými látkami jsou mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80 a glutathion.

Injekční lahvička s rozpouštědlem: 5 ml vody pro injekci

Jak ADVATE vypadá a obsah balení

ADVATE je bílý až téměř bílý drobný prášek.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý a neobsahuje cizí částice.

Každé balení také obsahuje pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II).

Držitel rozhodnutí o registraci:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň, Rakousko
Tel.: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Výrobci:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ 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.

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

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

Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>


Návod na přípravu a podání

Při přípravě a podávání roztoku je třeba dodržovat aseptickou techniku.

Používejte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, které jsou dodávány s každým balením ADVATE. ADVATE nesmí být mísen s dalšími léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

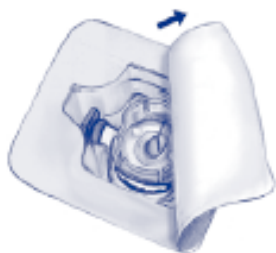
Důrazně doporučujeme při každém podání přípravku ADVATE zaznamenat název a číslo šarže přípravku.

Návod na rekonstituci

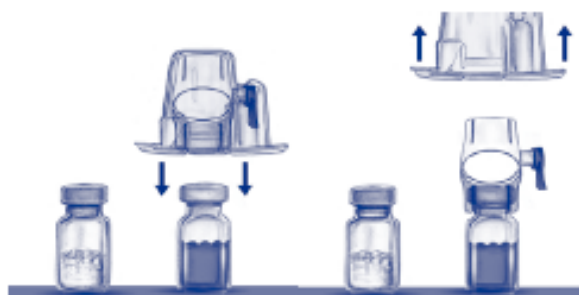
- Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítcích a krabičce.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození, jak znázorňuje symbol .
 - Po přípravě roztok nevracejte zpět do chladničky.
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.
 7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).
 8. Rozpusťte materiál jemným krouživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se

rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



Obr. C



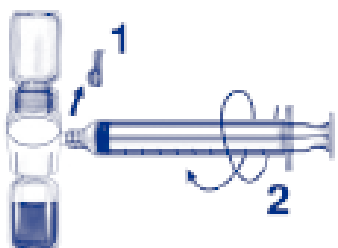
Návod na podání

K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.

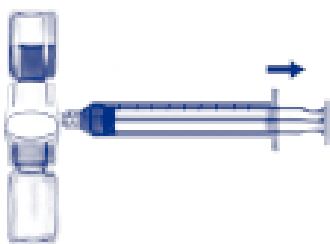
Důležitá poznámka:

- Nezkoušejte aplikovat injekci sám (sama) pokud jste nebyl(a) řádně proškolen(a) lékařem nebo zdravotní sestrou.
 - Připravený roztok před podáním zkontrolujte s ohledem na přítomnost pevných částic a změnu barvy (roztok má být čirý, bezbarvý a bez přítomnosti částic). Přípravek ADVATE nepoužívejte, není-li roztok zcela čirý nebo není-li zcela rozpuštěn.
1. Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II (Obr. d).
 2. Obráťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu (Obr. e).
 3. Odpojte stříkačku.
 4. Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injikujte rekonstituovaný roztok intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu (viz bod 4. 6. Možné nežádoucí účinky).
 5. Veškerý nespotřebovaný roztok vhodným způsobem zlikvidujte.

Obr. d



Obr. e



Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Léčba on demand (dle potřeby)

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech.

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemožnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Příbalová informace: Informace pro uživatele

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 2 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 3 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je ADVATE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete ADVATE používat
3. Jak se ADVATE používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak uchovávat ADVATE
6. Obsah balení a další informace

1. CO JE ADVATE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

ADVATE obsahuje léčivou látku oktokog alfa, lidský koagulační faktor VIII produkovaný technologií rekombinace DNA. Faktor VIII je nutný k tvorbě krevní sraženiny a zástavě krvácení. U pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII) chybí nebo nefunguje správně.

ADVATE se používá k léčbě a prevenci krvácení u pacientů všech věkových skupin s hemofilií A (vrozená porucha krvácení způsobená nedostatkem faktoru VIII).

ADVATE se připravuje bez přidání jakéhokoli lidského nebo zvířecího proteinu během všech fází výrobního procesu.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ADVATE POUŽÍVAT

Nepoužívejte ADVATE

- jestliže jste alergický(á) na oktokog alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste alergický(á) na myší nebo křeččí proteiny

Jestliže si tím nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ADVATE se poradte se svým lékařem. Je třeba, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste byl(a) v minulosti léčen(a) přípravky obsahujícími faktor VIII, zejména pokud se

u Vás vyvinuly inhibitory, protože může existovat zvýšené riziko, že se objeví znovu. Inhibitory jsou blokující protilátky proti faktoru VIII, které snižují účinnost ADVATE v prevenci a léčbě krvácení. Vývoj inhibitorů je známou komplikací léčby hemofilie A. Pokud Vaše krvácení nelze zvládnout přípravkem ADVATE, sdělte to ihned svému lékaři.

Existuje vzácné riziko, že vznikne anafylaktická reakce (těžká, náhlá alergická reakce) na ADVATE. Mějte na paměti časné příznaky alergických reakcí, jako je vyrážka, kopřivka, pupeny, celkové svědění, otok rtů a jazyka, ztížené dýchání, sípot, tlak na hrudi, celkový pocit nevolnosti a závratě. Tyto příznaky mohou být časnou známkou anafylaktického šoku, k jehož projevům mohou dále patřit extrémní závratě, ztráta vědomí a extrémní dýchací potíže.

Pokud se některý z těchto příznaků objeví, ihned zastavte injekci a kontaktujte svého lékaře. Těžké příznaky, včetně dýchacích potíží a (téměř) mdlob, vyžadují okamžitou neodkladnou léčbu.

Pacienti s inhibitory faktoru VIII

Tvorba inhibitorů (protilátek) je známou komplikací, k níž může dojít během léčby všemi přípravky s faktorem VIII. Tyto inhibitory, zejména při vysokých hladinách, zabraňují správnému fungování léčby a vznik těchto inhibitorů bude u Vás nebo Vašeho dítěte pečlivě sledován. Jestliže u Vás nebo Vašeho dítěte nebude krvácení zvládnuto přípravkem ADVATE, ihned informujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí (od narození do věku 18 let).

Další léčivé přípravky a ADVATE

Informujte svého lékaře o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek ADVATE obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. JAK SE ADVATE POUŽÍVÁ

Léčba přípravkem ADVATE bude zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s hemofilií A.

Váš lékař vypočítá dávku přípravku ADVATE (v mezinárodních jednotkách neboli IU) v závislosti na vašem zdravotním stavu a tělesné hmotnosti a podle toho, zda je určen k prevenci nebo léčbě krvácení. Frekvence podání bude záviset na tom, jak dobře bude ADVATE ve Vašem případě účinkovat. Léčba přípravkem ADVATE je obvykle doživotní.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Prevence krvácení

Obvyklá dávka oktokogu alfa je 20 až 40 IU na kilogram tělesné hmotnosti, podávaná každé 2 až 3 dny. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nezbytné kratší intervaly mezi dávkami nebo vyšší dávky.

Léčba krvácení

Dávka oktokogu alfa je vypočítána podle Vaší tělesné hmotnosti a požadované hladiny faktoru VIII. Cílová hladina faktoru VIII bude záviset na závažnosti a místě krvácení.

$$\text{Dávka (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{žádaný vzestup faktoru VIII (\% z normálu)} \times 0,5$$

Máte-li pocit, že účinek ADVATE je nedostatečný, sdělte to svému lékaři.

Váš lékař provede určité laboratorní testy, aby se ujistil, že hladina faktoru VIII ve Vaší krvi je dostatečná. To je zvláště důležité, pokud podstupujete velký chirurgický výkon.

Použití u dětí a dospívajících (od narození do věku 18 let)

Při léčbě krvácení se dávkování u dětí neliší od dospělých pacientů. K prevenci krvácení u dětí mladších 6 let se doporučují dávky 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3- až 4krát týdně. Způsob podávání přípravku ADVATE (intravenózně) se neliší od způsobu podávání tohoto přípravku u dospělých. Může být třeba použít centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), které umožní časté infuze produktů faktoru VIII.

Jak se ADVATE podává

ADVATE obvykle podává do žíly (intravenózně) Váš lékař nebo zdravotní sestra. ADVATE můžete aplikovat také Vy nebo jiná vhodná osoba po patřičném vyškolení. Podrobný návod na použití je uveden na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku ADVATE, než jste měl(a)

ADVATE používejte vždy přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Pokud si nejste jist(á), kontaktujte svého lékaře. Pokud si aplikujete více přípravku ADVATE, než je doporučeno, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek ADVATE

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokračujte s dalším pravidelným podáním a dále pokračujte podle doporučení Vašeho lékaře.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek ADVATE

Nepřerušujte používání ADVATE bez konzultace s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se objeví **závažné, náhlé alergické (anafylaktické) reakce, je nutno okamžitě zastavit injekci**. Pokud máte některý z následujících časných příznaků alergických reakcí, musíte **okamžitě kontaktovat svého lékaře**:

- vyrážka, kopřivka, generalizované svědění
- otok rtů a jazyka
- ztížené dýchání, sípot, tlak na hrudi
- celkový pocit nevolnosti
- závrať a ztráta vědomí

Závažné příznaky, včetně dýchacích obtíží a (téměř) mdlob, vyžadují neodkladnou léčbu.

U dětí, které nebyly dříve léčeny přípravky s faktorem VIII, se mohou protilátky inhibitorů (viz bod 2) tvořit velmi často (více než 1 z 10 osob); avšak riziko u pacientů, kteří byli dříve léčeni faktorem VIII (více než 150 dní léčby), je méně časté (méně než 1 ze 100 osob). Pokud k tomu dojde, mohou Vaše

léky nebo léky Vašeho dítěte přestat správně fungovat a může se u Vás nebo Vašeho dítěte objevit přetrvávající krvácení. V takovém případě je třeba, abyste se ihned obrátil(a) na svého lékaře.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
Inhibitory faktoru VIII (u dětí dříve neléčených přípravky s faktorem VIII).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
Bolest hlavy a horečka.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
Inhibitory faktoru VIII (u pacientů dříve léčených faktorem VIII (více než 150 dní léčby)), závrat', chřipka, mdloba, abnormální srdeční tep, zarudlé svědící bulky na kůži, nepříjemný pocit na hrudi, modřina v místě injekce, reakce v místě injekce, svědění, zvýšené pocení, neobvyklá pachut' v ústech, návaly horka, migrény, poruchy paměti, zimnice, průjem, pocit na zvracení, zvracení, ztížené dýchání, bolest v krku, infekce lymfatických cév, zblednutí kůže, oční zánět, vyrážka, nadměrné pocení, otoky nohou a dolních končetin, snížení počtu červených krvinek, zvýšení určitého typu bílých krvinek (monocytů) a bolest v horní části břicha nebo dolní části hrudníku.

Ve vztahu k chirurgickému výkonu

Katétrové infekce, snížení počtu červených krvinek, otoky končetin a kloubů, prodloužené krvácení po odstranění drénu, snížená hladina faktoru VIII a pooperační zhmožděnina.

Související s centrálním venózním přístupovým zařízením (CVAD)

Katétrové infekce, systémové infekce a lokální srážení krve v místě katétru.

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
Potenciálně život ohrožující reakce (anafylaxe) a jiné alergické reakce (přecitlivělost), celkové poruchy (utahanost, nedostatek energie).

Další nežádoucí účinky u dětí

Mimo vývoje inhibitorů u dříve neléčených dětských pacientů (PUP) a komplikací souvisejících s přítomností katétru nebyly v klinických studiích zaznamenány žádné rozdíly specifické z hlediska věku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. JAK UCHOVÁVAT ADVATE

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Během doby použitelnosti může být blistr s přípravkem uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. V takovém případě tento přípravek expiruje na konci tohoto 6měsíčního období nebo po uplynutí data použitelnosti vytištěného na blistru, podle toho, co nastane dříve. Prosím zaznamenejte konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě na krabičku

přípravku. Po ukončení uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen zpět do chladničky.

Uchovávejte blistr s přípravkem v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek je určen pouze k jednorázovému podání. Všechn nepoužitý roztok vhodným způsobem zlikvidujte.

Přípravek použijte ihned, jakmile se prášek zcela rozpustí.

Po přípravě nevracejte roztok do chladničky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. OBSAH BALENÍ A DALŠÍ INFORMACE

Co ADVATE obsahuje

- Léčivou látkou je octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII, produkováný technologií rekombinace DNA v buňkách vaječnicků čínského křečička). Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně 250, 500, 1000, 1 500, 2 000 nebo 3 000 IU oktokogu alfa.
- Pomocnými látkami jsou mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80 a glutathion.

Injekční lahvička s rozpouštědlem: 5 ml vody pro injekci

Jak ADVATE vypadá a obsah balení

ADVATE je bílý až téměř bílý drobný prášek.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý a neobsahuje cizí částice.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň, Rakousko
Tel.: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Výrobci:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

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

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22866000
admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

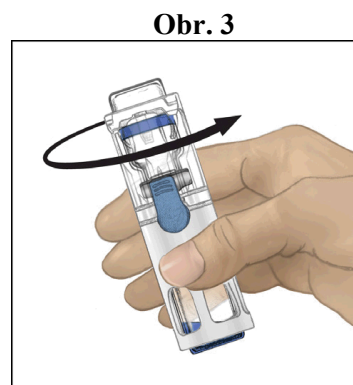
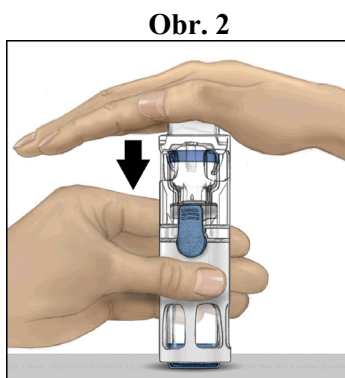
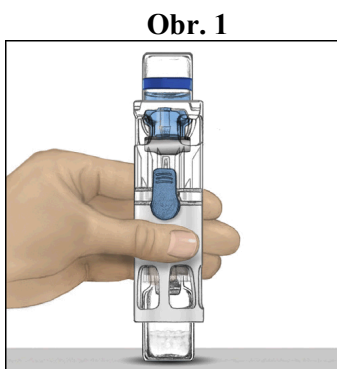
Návod na přípravu a podání

Přípravek ADVATE nesmí být mísen s dalšími léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

Důrazně doporučujeme při každém podání přípravku ADVATE zaznamenat název a číslo šarže přípravku.

Návod na rekonstituci

- Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítcích a krabičce.
 - Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
 - Po přípravě roztok nevracejte zpět do chladničky.
1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.
 3. Otevřete balení přípravku ADVATE odloupením víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
 4. Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
 5. Jednou rukou přidržujte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
 6. Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kružte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.



Návod na podání

Při podání je nutné dodržovat aseptické postupy.

K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.

Důležitá poznámka:

- Nezkoušejte aplikovat injekci sám (sama), pokud jste nebyl(a) řádně proškolen(a) lékařem nebo zdravotní sestrou.
 - Připravený roztok před podáním zkontrolujte s ohledem na přítomnost pevných částic a změnu barvy (roztok má být čirý, bezbarvý a bez přítomnosti částic). Přípravek ADVATE nepoužívejte, není-li roztok zcela čirý nebo není-li zcela rozpuštěn.
1. Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT III.
 2. Obráťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
 3. Odpojte stříkačku.
 4. Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injikujte rekonstituovaný roztok intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu (viz bod 4. 6. Možné nežádoucí účinky).
 5. Veškerý nespotřebovaný roztok vhodným způsobem zlikvidujte.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Léčba on demand (dle potřeby)

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech.

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemohoucnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Příbalová informace: Informace pro uživatele

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je ADVATE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete ADVATE používat
3. Jak se ADVATE používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak uchovávat ADVATE
6. Obsah balení a další informace

1. CO JE ADVATE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

ADVATE obsahuje léčivou látku oktokog alfa, lidský koagulační faktor VIII produkovaný technologií rekombinace DNA. Faktor VIII je nutný k tvorbě krevní sraženiny a zástavě krvácení. U pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII) chybí nebo nefunguje správně.

ADVATE se používá k léčbě a prevenci krvácení u pacientů všech věkových skupin s hemofilií A (vrozená porucha krvácení způsobená nedostatkem faktoru VIII).

ADVATE se připravuje bez přidání jakéhokoli lidského nebo zvířecího proteinu během všech fází výrobního procesu.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ADVATE POUŽÍVAT

Nepoužívejte ADVATE

- jestliže jste alergický(á) na oktokog alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste alergický(á) na myší nebo křeččí proteiny

Jestliže si tím nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ADVATE se poradte se svým lékařem. Je třeba, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste byl(a) v minulosti léčen(a) přípravky obsahujícími faktor VIII, zejména pokud se u Vás vyvinuly inhibitory, protože může existovat zvýšené riziko, že se objeví znovu. Inhibitory jsou blokující protilátky proti faktoru VIII, které snižují účinnost ADVATE v prevenci a léčbě krvácení.

Vývoj inhibitorů je známou komplikací léčby hemofilie A. Pokud Vaše krvácení nelze zvládnout přípravkem ADVATE, sdělte to ihned svému lékaři.

Existuje vzácné riziko, že vznikne anafylaktická reakce (těžká, náhlá alergická reakce) na ADVATE. Mějte na paměti časné příznaky alergických reakcí, jako je vyrážka, kopřivka, pupeny, celkové svědění, otok rtů a jazyka, ztížené dýchání, sípot, tlak na hrudi, celkový pocit nevolnosti a závratě. Tyto příznaky mohou být časnou známkou anafylaktického šoku, k jehož projevům mohou dále patřit extrémní závratě, ztráta vědomí a extrémní dýchací potíže.

Pokud se některý z těchto příznaků objeví, ihned zastavte injekci a kontaktujte svého lékaře. Těžké příznaky, včetně dýchacích potíží a (téměř) mdlob, vyžadují okamžitou neodkladnou léčbu.

Pacienti s inhibitory faktoru VIII

Tvorba inhibitorů (protilátek) je známou komplikací, k níž může dojít během léčby všemi přípravky s faktorem VIII. Tyto inhibitory, zejména při vysokých hladinách, zabraňují správnému fungování léčby a vznik těchto inhibitorů bude u Vás nebo Vašeho dítěte pečlivě sledován. Jestliže u Vás nebo Vašeho dítěte nebude krvácení zvládnuto přípravkem ADVATE, ihned informujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí (od narození do věku 18 let).

Další léčivé přípravky a ADVATE

Informujte svého lékaře o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek ADVATE obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Nesprávné podání přípravku ADVATE

Je třeba se vyvarovat nesprávnému podání (injekce do tepny nebo mimo žílu), jelikož se v místě injekce mohou objevit lehké krátkodobé reakce, jako jsou podlitiny a zarudnutí.

3. JAK SE ADVATE POUŽÍVÁ

Léčba přípravkem ADVATE bude zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s hemofilií A.

Váš lékař vypočítá dávku přípravku ADVATE (v mezinárodních jednotkách neboli IU) v závislosti na vašem zdravotním stavu a tělesné hmotnosti a podle toho, zda je určen k prevenci nebo léčbě krvácení. Frekvence podání bude záviset na tom, jak dobře bude ADVATE ve Vašem případě účinkovat. Léčba přípravkem ADVATE je obvykle doživotní.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Prevence krvácení

Obvyklá dávka oktokogu alfa je 20 až 40 IU na kilogram tělesné hmotnosti, podávaná každé 2 až 3 dny. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nezbytné kratší intervaly mezi dávkami nebo vyšší dávky.

Léčba krvácení

Dávka oktokogu alfa je vypočítána podle Vaší tělesné hmotnosti a požadované hladiny faktoru VIII. Cílová hladina faktoru VIII bude záviset na závažnosti a místě krvácení.

$$\text{Dávka (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{žádaný vzestup faktoru VIII (\% z normálu)} \times 0,5$$

Máte-li pocit, že účinek ADVATE je nedostatečný, sdělte to svému lékaři.

Váš lékař provede určité laboratorní testy, aby se ujistil, že hladina faktoru VIII ve Vaší krvi je dostatečná. To je zvláště důležité, pokud podstupujete velký chirurgický výkon.

Použití u dětí a dospívajících (od narození do věku 18 let)

Při léčbě krvácení se dávkování u dětí neliší od dospělých pacientů. K prevenci krvácení u dětí mladších 6 let se doporučují dávky 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3- až 4krát týdně. Způsob podávání přípravku ADVATE (intravenózně) se neliší od způsobu podávání tohoto přípravku u dospělých. Může být třeba použít centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), které umožní časté infuze produktů faktoru VIII.

Kvůli sníženému objemu injikovaného přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml je čas k zareagování na reakci přecitlivělosti během podávání injekce kratší, než je tomu v případě použití většího objemu. Proto je během injikování přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml doporučována opatrnost, a to zejména u dětí.

Jak se ADVATE podává

ADVATE obvykle podává do žíly (intravenózně) Váš lékař nebo zdravotní sestra. ADVATE můžete aplikovat také Vy nebo jiná vhodná osoba po patřičném vyškolení. Podrobný návod na použití je uveden na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku ADVATE, než jste měl(a)

ADVATE používejte vždy přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Pokud si nejste jist(á), kontaktujte svého lékaře. Pokud si aplikujete více přípravku ADVATE, než je doporučeno, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek ADVATE

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokračujte s dalším pravidelným podáním a dále pokračujte podle doporučení Vašeho lékaře.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek ADVATE

Nepřerušujte používání ADVATE bez konzultace s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se objeví závažné, náhlé alergické (anafylaktické) reakce, je nutno okamžitě zastavit injekci. Pokud máte některý z následujících časných příznaků alergických reakcí, musíte **okamžitě kontaktovat svého lékaře:**

- vyrážka, kopřivka, generalizované svědění

- otok rtů a jazyka
- ztížené dýchání, sípot, tlak na hrudi
- celkový pocit nevolnosti
- závrat' a ztráta vědomí

Závažné příznaky, včetně dýchacích obtíží a (téměř) mdlob, vyžadují neodkladnou léčbu.

U dětí, které nebyly dříve léčeny přípravky s faktorem VIII, se mohou protilátky inhibitorů (viz bod 2) tvořit velmi často (více než 1 z 10 osob); avšak riziko u pacientů, kteří byli dříve léčeni faktorem VIII (více než 150 dní léčby), je méně časté (méně než 1 ze 100 osob). Pokud k tomu dojde, mohou Vaše léky nebo léky Vašeho dítěte přestat správně fungovat a může se u Vás nebo Vašeho dítěte objevit přetrvávající krvácení. V takovém případě je třeba, abyste se ihned obrátil(a) na svého lékaře.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
Inhibitory faktoru VIII (u dětí dříve neléčených přípravky s faktorem VIII).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
Bolest hlavy a horečka.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
Inhibitory faktoru VIII (u pacientů dříve léčených faktorem VIII (více než 150 dní léčby)), závrat', chřipka, mdloba, abnormální srdeční tep, zarudlé svědící bulky na kůži, nepříjemný pocit na hrudi, modřina v místě injekce, reakce v místě injekce, svědění, zvýšené pocení, neobvyklá pachůť v ústech, návaly horka, migrény, poruchy paměti, zimnice, průjem, pocit na zvracení, zvracení, ztížené dýchání, bolest v krku, infekce lymfatických cév, zblednutí kůže, oční zánět, vyrážka, nadměrné pocení, otoky nohou a dolních končetin, snížení počtu červených krvinek, zvýšení určitého typu bílých krvinek (monocytů) a bolest v horní části břicha nebo dolní části hrudníku.

Ve vztahu k chirurgickému výkonu

Katérové infekce, snížení počtu červených krvinek, otoky končetin a kloubů, prodloužené krvácení po odstranění drénu, snížená hladina faktoru VIII a pooperační zhmožděnina.

Související s centrálním venózním přístupovým zařízením (CVAD)

Katérové infekce, systémové infekce a lokální srážení krve v místě katétru.

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
Potenciálně život ohrožující reakce (anafylaxe) a jiné alergické reakce (přecitlivělost), celkové poruchy (utahanost, nedostatek energie).

Další nežádoucí účinky u dětí

Mimo vývoje inhibitorů u dříve neléčených dětských pacientů (PUP) a komplikací souvisejících s přítomností katétru nebyly v klinických studiích zaznamenány žádné rozdíly specifické z hlediska věku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. JAK UCHOVÁVAT ADVATE

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Během doby použitelnosti může být injekční lahvička s práškem uchovávána při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. V takovém případě tento přípravek expiruje na konci tohoto 6měsíčního období nebo po uplynutí data použitelnosti vytištěného na injekční lahvičce výrobku, podle toho, co nastane dříve. Prosím zaznamenejte konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě na krabičku přípravku. Po ukončení uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen zpět do chladničky.

Uchovávejte lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek je určen pouze k jednorázovému podání. Všechny nepoužitý roztok vhodným způsobem zlikvidujte.

Přípravek použijte ihned, jakmile se prášek zcela rozpustí.

Po přípravě nevracejte roztok do chladničky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. OBSAH BALENÍ A DALŠÍ INFORMACE

Co ADVATE obsahuje

- Léčivou látkou je octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII, produkovaný technologií rekombinace DNA v buňkách vaječníků čínské křečičky). Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně 250, 500, 1 000 nebo 1 500 IU oktokogu alfa.
- Pomocnými látkami jsou mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80 a glutathion.

Injekční lahvička s rozpouštědlem: 2 ml vody pro injekci

Jak ADVATE vypadá a obsah balení

ADVATE je bílý až téměř bílý drobný prášek.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý a neobsahuje cizí částice.

Každé balení také obsahuje pomůcku pro rekonstituci (BAXJECT II).

Držitel rozhodnutí o registraci:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň, Rakousko
Tel.: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Výrobci:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>


Návod na přípravu a podání

Při přípravě a podávání roztoku je třeba dodržovat aseptickou techniku.

Používejte pouze vodu pro injekci a pomůcku pro rekonstituci, které jsou dodávány s každým balením ADVATE. ADVATE nesmí být mísen s dalšími léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

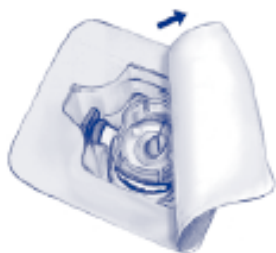
Důrazně doporučujeme při každém podání přípravku ADVATE zaznamenat název a číslo šarže přípravku.

Návod na rekonstituci

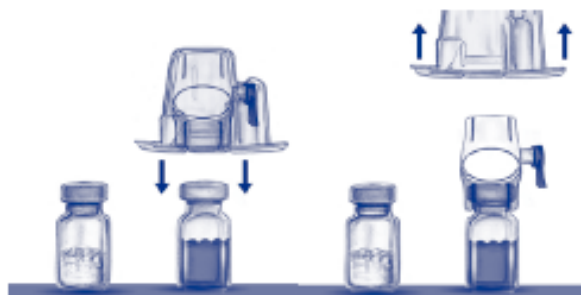
- Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítcích a krabičce.
 - Nepoužívejte, pokud pomůcka BAXJECT II, sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození, jak znázorňuje symbol .
 - Po přípravě roztok nevracejte zpět do chladničky.
1. Je-li přípravek ještě uchovávan v chladničce, vyjměte lahvičky s práškem ADVATE a rozpouštědlem z chladničky a nechte je zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Pečlivě si umyjte ruce s použitím mýdla a teplé vody.
 3. Odstraňte víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
 4. Očistěte zátky lihovými tampóny. Položte lahvičky na rovný čistý povrch.
 5. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II tak, že odtrhnete papírový kryt, aniž byste se dotýkali vnitřku (Obr. A). Nevyjímejte pomůcku z obalu. Pomůcku BAXJECT II nepoužívejte, pokud její sterilní bariéra nebo obal vykazují jakékoli známky poškození.
 6. Otočte obal a průhledným plastovým hrotem propíchněte zátku rozpouštědla. Uchopte obal za okraj a sejměte ho z BAXJECTu II (Obr. B). Nesnímejte modrý uzávěr z pomůcky BAXJECT II.

7. K rekonstituci mají být použity výhradně voda pro injekci a pomůcka pro rekonstituci, které jsou součástí balení. S BAXJECTem II připojeným k injekční lahvičce s rozpouštědlem převraťte celý systém tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Bílým plastovým hrotem propíchněte zátku lahvičky s práškem ADVATE. Rozpouštědlo se samo pod tlakem natáhne do injekční lahvičky s práškem ADVATE (Obr. C).
8. Rozpusťte materiál jemným krouživým pohybem. Ujistěte se, že je prášek ADVATE zcela rozpuštěn, jinak neprojde veškerý rekonstituovaný roztok filtrem pomůcky. Přípravek se rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



Obr. C



Návod na podání

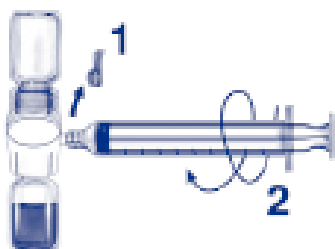
K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.

Důležitá poznámka:

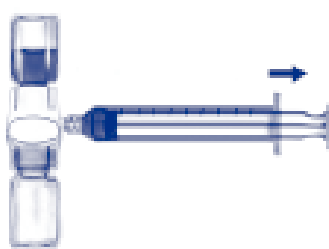
- Nezkoušejte aplikovat injekci sám (sama) pokud jste nebyl(a) řádně proškolen(a) lékařem nebo zdravotní sestrou.
- Připravený roztok před podáním zkontrolujte s ohledem na přítomnost pevných částic a změnu barvy (roztok má být čirý, bezbarvý a bez přítomnosti částic). Přípravek ADVATE nepoužívejte, není-li roztok zcela čirý nebo není-li zcela rozpuštěn.

1. Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT II. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT II (Obr. d).
2. Obráťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu (Obr. e).
3. Odpojte stříkačku.
4. Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injikujte rekonstituovaný roztok intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu (viz bod 4. 6. Možné nežádoucí účinky).
5. Veškerý nespotebovaný roztok vhodným způsobem zlikvidujte.

Obr. d



Obr. e



Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Léčba on demand (dle potřeby)

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech.

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemožnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Příbalová informace: Informace pro uživatele

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 1 000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADVATE 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- **Co naleznete v této příbalové informaci:**
 1. Co je ADVATE a k čemu se používá
 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete ADVATE používat
 3. Jak se ADVATE používá
 4. Možné nežádoucí účinky
 5. Jak uchovávat ADVATE
 6. Obsah balení a další informace

1. CO JE ADVATE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

ADVATE obsahuje léčivou látku oktokog alfa, lidský koagulační faktor VIII produkovaný technologií rekombinace DNA. Faktor VIII je nutný k tvorbě krevní sraženiny a zástavě krvácení. U pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII) chybí nebo nefunguje správně.

ADVATE se používá k léčbě a prevenci krvácení u pacientů všech věkových skupin s hemofilií A (vrozená porucha krvácení způsobená nedostatkem faktoru VIII).

ADVATE se připravuje bez přidání jakéhokoli lidského nebo zvířecího proteinu během všech fází výrobního procesu.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE ADVATE POUŽÍVAT

Nepoužívejte ADVATE

- jestliže jste alergický(á) na oktokog alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste alergický(á) na myší nebo křeččí proteiny

Jestliže si tím nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ADVATE se poradte se svým lékařem. Je třeba, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste byl(a) v minulosti léčen(a) přípravky obsahujícími faktor VIII, zejména pokud se u Vás vyvinuly inhibitory, protože může existovat zvýšené riziko, že se objeví znovu. Inhibitory jsou blokující protilátky proti faktoru VIII, které snižují účinnost ADVATE v prevenci a léčbě krvácení.

Vývoj inhibitorů je známou komplikací léčby hemofilie A. Pokud Vaše krvácení nelze zvládnout přípravkem ADVATE, sdělte to ihned svému lékaři.

Existuje vzácné riziko, že vznikne anafylaktická reakce (těžká, náhlá alergická reakce) na ADVATE. Mějte na paměti časné příznaky alergických reakcí, jako je vyrážka, kopřivka, pupeny, celkové svědění, otok rtů a jazyka, ztížené dýchání, sípot, tlak na hrudi, celkový pocit nevolnosti a závratě. Tyto příznaky mohou být časnou známkou anafylaktického šoku, k jehož projevům mohou dále patřit extrémní závratě, ztráta vědomí a extrémní dýchací potíže.

Pokud se některý z těchto příznaků objeví, ihned zastavte injekci a kontaktujte svého lékaře. Těžké příznaky, včetně dýchacích potíží a (téměř) mdlob, vyžadují okamžitou neodkladnou léčbu.

Pacienti s inhibitory faktoru VIII

Tvorba inhibitorů (protilátek) je známou komplikací, k níž může dojít během léčby všemi přípravky s faktorem VIII. Tyto inhibitory, zejména při vysokých hladinách, zabraňují správnému fungování léčby a vznik těchto inhibitorů bude u Vás nebo Vašeho dítěte pečlivě sledován. Jestliže u Vás nebo Vašeho dítěte nebude krvácení zvládnuto přípravkem ADVATE, ihned informujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí (od narození do věku 18 let).

Další léčivé přípravky a ADVATE

Informujte svého lékaře o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek ADVATE obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Nesprávné podání přípravku ADVATE

Je třeba se vyvarovat nesprávnému podání (injekce do tepny nebo mimo žílu), jelikož se v místě injekce mohou objevit lehké krátkodobé reakce, jako jsou podlitiny a zarudnutí.

3. JAK SE ADVATE POUŽÍVÁ

Léčba přípravkem ADVATE bude zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s hemofilií A.

Váš lékař vypočítá dávku přípravku ADVATE (v mezinárodních jednotkách neboli IU) v závislosti na vašem zdravotním stavu a tělesné hmotnosti a podle toho, zda je určen k prevenci nebo léčbě krvácení. Frekvence podání bude záviset na tom, jak dobře bude ADVATE ve Vašem případě účinkovat. Léčba přípravkem ADVATE je obvykle doživotní.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Prevence krvácení

Obvyklá dávka oktokogu alfa je 20 až 40 IU na kilogram tělesné hmotnosti, podávána každé 2 až 3 dny. V některých případech, zejména u mladších pacientů, mohou být nezbytné kratší intervaly mezi dávkami nebo vyšší dávky.

Léčba krvácení

Dávka oktokogu alfa je vypočítána podle Vaší tělesné hmotnosti a požadované hladiny faktoru VIII. Cílová hladina faktoru VIII bude záviset na závažnosti a místě krvácení.

$$\text{Dávka (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{žádaný vzestup faktoru VIII (\% z normálu)} \times 0,5$$

Máte-li pocit, že účinek ADVATE je nedostatečný, sdělte to svému lékaři.

Váš lékař provede určité laboratorní testy, aby se ujistil, že hladina faktoru VIII ve Vaší krvi je dostatečná. To je zvláště důležité, pokud podstupujete velký chirurgický výkon.

Použití u dětí a dospívajících (od narození do věku 18 let)

Při léčbě krvácení se dávkování u dětí neliší od dospělých pacientů. K prevenci krvácení u dětí mladších 6 let se doporučují dávky 20 až 50 IU na kg tělesné hmotnosti 3- až 4krát týdně. Způsob podávání přípravku ADVATE (intravenózně) se neliší od způsobu podávání tohoto přípravku u dospělých. Může být třeba použít centrální venózní přístupové zařízení (CVAD), které umožní časté infuze produktů faktoru VIII.

Kvůli sníženému objemu injikovaného přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml je čas k zareagování na reakci přecitlivělosti během podávání injekce kratší, než je tomu v případě použití většího objemu. Proto je během injikování přípravku ADVATE rekonstituovaného ve 2 ml doporučována opatrnost, a to zejména u dětí.

Jak se ADVATE podává

ADVATE obvykle podává do žíly (intravenózně) Váš lékař nebo zdravotní sestra. ADVATE můžete aplikovat také Vy nebo jiná vhodná osoba po patřičném vyškolení. Podrobný návod na použití je uveden na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku ADVATE, než jste měl(a)

ADVATE používejte vždy přesně podle pokynů Vašeho lékaře. Pokud si nejste jist(á), kontaktujte svého lékaře. Pokud si aplikujete více přípravku ADVATE, než je doporučeno, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek ADVATE

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokračujte s dalším pravidelným podáním a dále pokračujte podle doporučení Vašeho lékaře.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek ADVATE

Nepřerušujte používání ADVATE bez konzultace s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se objeví závažné, náhlé alergické (anafylaktické) reakce, je nutno okamžitě zastavit injekci. Pokud máte některý z následujících časných příznaků alergických reakcí, musíte **okamžitě kontaktovat svého lékaře:**

- vyrážka, kopřivka, generalizované svědění

- otok rtů a jazyka
- ztížené dýchání, sípot, tlak na hrudi
- celkový pocit nevolnosti
- závrat' a ztráta vědomí

Závažné příznaky, včetně dýchacích obtíží a (téměř) mdlob, vyžadují neodkladnou léčbu.

U dětí, které nebyly dříve léčeny přípravky s faktorem VIII, se mohou protilátky inhibitorů (viz bod 2) tvořit velmi často (více než 1 z 10 osob); avšak riziko u pacientů, kteří byli dříve léčeni faktorem VIII (více než 150 dní léčby), je méně časté (méně než 1 ze 100 osob). Pokud k tomu dojde, mohou Vaše léky nebo léky Vašeho dítěte přestat správně fungovat a může se u Vás nebo Vašeho dítěte objevit přetrvávající krvácení. V takovém případě je třeba, abyste se ihned obrátil(a) na svého lékaře.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
Inhibitory faktoru VIII (u dětí dříve neléčených přípravky s faktorem VIII).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
Bolest hlavy a horečka.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
Inhibitory faktoru VIII (u pacientů dříve léčených faktorem VIII (více než 150 dní léčby)), závrat', chřipka, mdloba, abnormální srdeční tep, zarudlé svědící bulky na kůži, nepříjemný pocit na hrudi, modřina v místě injekce, reakce v místě injekce, svědění, zvýšené pocení, neobvyklá pachut' v ústech, návaly horka, migrény, poruchy paměti, zimnice, průjem, pocit na zvracení, zvracení, ztížené dýchání, bolest v krku, infekce lymfatických cév, zblednutí kůže, oční zánět, vyrážka, nadměrné pocení, otoky nohou a dolních končetin, snížení počtu červených krvinek, zvýšení určitého typu bílých krvinek (monocytů) a bolest v horní části břicha nebo dolní části hrudníku.

Ve vztahu k chirurgickému výkonu

Katérové infekce, snížení počtu červených krvinek, otoky končetin a kloubů, prodloužené krvácení po odstranění drénu, snížená hladina faktoru VIII a pooperační zhmožděnina.

Související s centrálním venózním přístupovým zařízením (CVAD)

Katérové infekce, systémové infekce a lokální srážení krve v místě katétru.

Nežádoucí účinky s neznámou frekvencí (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)
Potenciálně život ohrožující reakce (anafylaxe) a jiné alergické reakce (přecitlivělost), celkové poruchy (utahanost, nedostatek energie).

Další nežádoucí účinky u dětí

Mimo vývoje inhibitorů u dříve neléčených dětských pacientů (PUP) a komplikací souvisejících s přítomností katétru nebyly v klinických studiích zaznamenány žádné rozdíly specifické z hlediska věku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. JAK UCHOVÁVAT ADVATE

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Během doby použitelnosti může být blistr s přípravkem uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období nepřesahující 6 měsíců. V takovém případě tento přípravek expiruje na konci tohoto 6měsíčního období nebo po uplynutí data použitelnosti vytištěného na blistru, podle toho, co nastane dříve. Prosím zaznamenejte konec 6měsíčního uchovávání při pokojové teplotě na krabičku přípravku. Po ukončení uchovávání při pokojové teplotě nesmí být přípravek vrácen zpět do chladničky.

Uchovávejte blistr s přípravkem v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek je určen pouze k jednorázovému podání. Všechny nepoužitý roztok vhodným způsobem zlikvidujte.

Přípravek použijte ihned, jakmile se prášek zcela rozpustí.

Po přípravě nevracejte roztok do chladničky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. OBSAH BALENÍ A DALŠÍ INFORMACE

Co ADVATE obsahuje

- Léčivou látkou je octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII, produkováný technologií rekombinace DNA v buňkách vaječnicků čínského křečička). Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně 250, 500, 1 000 nebo 1 500 IU oktokogu alfa.
- Pomocnými látkami jsou mannitol, chlorid sodný, histidin, trehalosa, chlorid vápenatý, trometamol, polysorbát 80 a glutathion.

Injekční lahvička s rozpouštědlem: 2 ml vody pro injekci

Jak ADVATE vypadá a obsah balení

ADVATE je bílý až téměř bílý drobný prášek.

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý a neobsahuje cizí částice.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň
Tel.: +800 66838470
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Výrobci:

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
tel: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Návod na přípravu a podání

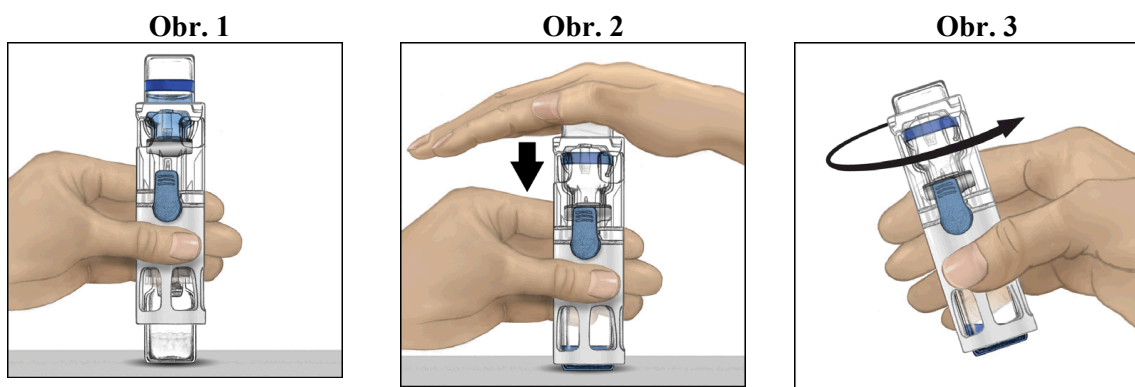
ADVATE nesmí být mísen s dalšími léčivými přípravky nebo rozpouštědly.

Důrazně doporučujeme při každém podání přípravku ADVATE zaznamenat název a číslo šarže přípravku.

Návod na rekonstituci

- Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na štítcích a krabičce.
 - Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.
 - Po přípravě roztok nevracejte zpět do chladničky.
1. Pokud je přípravek stále uložen v chladničce, vyjměte těsně uzavřený blistr (obsahuje lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechejte jej ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C).
 2. Důkladně si umyjte ruce pomocí mýdla a teplé vody.
 3. Otevřete balení přípravku ADVATE odloupením víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
 4. Položte přípravek ADVATE na rovný povrch s lahvičkou rozpouštědla umístěnou nahoře (obr. 1). Lahvička rozpouštědla má modrý proužek. Nesundávejte modrý kryt, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
 5. Jednou rukou přidržíte přípravek ADVATE v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tiskněte lahvičku s rozpouštědlem, dokud systém zcela nezkolabuje a rozpouštědlo nezačne proudit do lahvičky přípravku ADVATE (obr. 2). Systém nenaklánějte, dokud není převod dokončen.
 6. Ověřte, že došlo k úplnému převodu rozpouštědla. Jemně kružte lahvičkou, dokud se veškerý obsah nerozpustí. Ujistěte se, že se prášek přípravku ADVATE úplně rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za

méně než 1 minutu). Po rekonstituci by měl být roztok čirý, bezbarvý a neměl by obsahovat cizí částice.



Návod na podání

Při podání je nutné dodržovat aseptické postupy.

K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.

Důležitá poznámka:

- Nezkoušejte aplikovat injekci sám (sama) pokud jste nebyl(a) řádně proškolen(a) lékařem nebo zdravotní sestrou.
 - Připravený roztok před podáním zkontrolujte s ohledem na přítomnost pevných částic a změnu barvy (roztok má být čirý, bezbarvý a bez přítomnosti částic). Přípravek ADVATE nepoužívejte, není-li roztok zcela čirý nebo není-li zcela rozpuštěn.
1. Sejměte modrý uzávěr z BAXJECT III. **Nenatahujte vzduch do stříkačky.** Stříkačku napojte na BAXJECT III.
 2. Obráťte systém (injekční lahvičku s rekonstituovaným roztokem nahoru). Natáhněte rekonstituovaný roztok do stříkačky pomalým tahem pístu.
 3. Odpojte stříkačku.
 4. Ke stříkačce připojte jehlu s motýlkem. Injikujte rekonstituovaný roztok intravenózně. Roztok má být podáván pomalu, rychlostí, která vyhovuje pacientovi, maximálně 10 ml za minutu (viz bod 4. 6. Možné nežádoucí účinky).
 5. Veškerý nespotřebovaný roztok vhodným způsobem zlikvidujte.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Léčba on demand (dle potřeby)

V případě následujících krvácivých příhod by během odpovídajícího období neměla aktivita faktoru VIII poklesnout pod stanovenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulka může být vodítkem pro určení dávkování při krvácivých příhodách a chirurgických výkonech.

Dávka a frekvence podávání se má upravit podle klinické odpovědi v jednotlivém případě. Za jistých okolností (např. přítomnost nízkého titru inhibitoru) mohou být nezbytné dávky vyšší než dávky vypočítané podle vzorce.

Stupeň krvácení / Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (% nebo IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny) / délka trvání léčby (dny)
Krvácení		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) nejméně 1 den, dokud se krvácení, které se vyznačuje bolestí, nezastaví nebo se nedosáhne vyléčení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom.	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin (8 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) po 3 – 4 dny či více, dokud bolest a akutní nemohoucnost nepřejdou.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 12 hodin u pacientů mladších 6 let), dokud není nebezpečí zažehnáno.
Chirurgické výkony		
<i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin (12 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let), nejméně jeden den, dokud se nedosáhne vyléčení.
<i>Větší</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin (6 až 24 hodin u pacientů mladších 6 let) až do adekvátního zahojení rány, pak pokračujte v terapii nejméně dalších 7 dní, abyste udrželi aktivitu faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).