

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m.* ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa**.

Po rekonstytucji każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 50 j.m. oktokogu alfa.

* Aktywność (w j.m.) oznaczana jest metodą chromogenną wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO. Aktywność swoista wynosi około 4 000 - 10 000 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze: 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

ADVATE nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, w związku z czym nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Leczenie doraźne

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

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji

empirycznej, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. U pacjentów poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3 - 4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg mc.

Pacjentów należy monitorować pod względem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub, gdy przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitora. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

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

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

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE i objawiały się one zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Pacjenci powinni zostać poinformowani o pojawiających się objawach reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, włączając w to wysypkę, świąd, rozległą pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia (np. zawroty głowy lub omdlenie), wstrząs i zespół ostrej niewydolności oddechowej (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech). Powinni zostać poinformowani, że w przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie postępowanie w terapii wstrząsu.

Wytwarzanie inhibitora

Wytwarzanie zubożających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując zmodyfikowany test Bethesda. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników

genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ADVATE u 27 z 234 leczonych pacjentów odnotowano ogółem 56 działań niepożądanych (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Działania niepożądane występujące u największej liczby pacjentów dotyczyły wytwarzania inhibitorów czynnika VIII (5 pacjentów) i wszystkie wystąpiły u pacjentów z podwyższonym zagrożeniem rozwoju inhibitorów, którzy nie byli uprzednio leczeni; obejmowały one bóle głowy (5 pacjentów), gorączkę i zawroty głowy (po 3 pacjentów). Żadne spośród 56 zgłoszonych działań niepożądanych nie wystąpiło u noworodków, natomiast 16 przypadków zostało zgłoszonych u 13 na 32 niemowląt, 7 u 4/56 dzieci, 8 u 4/31 osób młodocianych i 25 u 14/94 osób dorosłych.¹

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych:

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup

¹ Noworodki (wiek 0 – 1 miesiąc), niemowlęta (wiek 1 miesiąc – 2 lata), dzieci (wiek 2 - 12 lat), osoby młodociane (wiek 12 – 16 lat) i dorośli (wiek powyżej 16 lat)

częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmozżona potliwość	Niezbyt często
	Pieluszkowe zapalenie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-czynnik VIII ^c	Często
	Podwyższenie aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^p	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pojedynczych pacjentów (234).

b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.

c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitorów

Immunogenność produktu ADVATE oceniono u pacjentów uprzednio leczonych. Podczas badań klinicznych produktu ADVATE u pacjentów pediatrycznych i dorosłych² z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika VIII przez ≥ 150 dni, u jednego pacjenta wystąpiło niskie miano inhibitora (2,4 BU w zmodyfikowanym teście Bethesda) po 26 dniach ekspozycji na ADVATE. Wyniki późniejszych testów kontrolnych na obecność inhibitora u tego pacjenta po wycofaniu z badania były ujemne. Obecności inhibitora czynnika VIII nie wykryto również u 53 pacjentów w wieku poniżej 6 lat z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), które uprzednio otrzymywały koncentraty czynnika VIII przez ≥ 50 dni.

Wśród nieleczonych uprzednio pacjentów, w trwającym obecnie badaniu klinicznym inhibitory czynnika VIII powstały u 5 (20%) z 25 pacjentów którzy otrzymali ADVATE. U 4 z nich wystąpiło wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda), a u jednego niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda). Odnotowana dotychczas częstość występowania inhibitorów czynnika VIII mieści się w spodziewanym i uprzednio zaobserwowanym zakresie

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Reakcję immunologiczną pacjentów na śladowe ilości skażających białek przeanalizowano za pomocą badania miana przeciwciał dla tych białek, parametrów laboratoryjnych oraz zgłoszonych działań niepożądanych. Spośród 182 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrastającą w mianie na podstawie analizy regresji liniowej, a 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa poziomu przeciwciał przeciwko białkom komórek CHO, lecz bez innych oznak lub objawów wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. Wśród 182 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową na podstawie analizy regresji liniowej, a 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał wobec mysich IgG. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

d. Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

² pacjenci pediatryczni (wiek 0 – 16 lat) i pacjenci dorośli (wiek powyżej 16 lat)

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. W poniższej tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne uzyskane w ramach badania ADVATE prowadzonego metodą próby krzyżowej (*crossover*) u 100 uprzednio leczonych pacjentów w wieku ≥ 10 lat.

Tabela 3. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 100 pacjentów z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnika VIII $\leq 2\%$)				
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS	Mediana	Przedział międzykwartylowy
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 527*	528	1 549	668
t _{1/2} (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C _{max} (j.m./dl)	120*	26	119	38
Klirens (dl/kg·h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
MRT (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V _{ss} (dl/kg)	0,52	0,39	0,48	0,13

* Średnia geometryczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli uzyskano po jednorazowym podaniu ADVATE 53 pacjentom pediatrycznym w wieku 6 lat lub młodszych.

Tabela 4. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 53 pacjentów pediatrycznych z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A		
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS
AUC _{0-∞} (j.m.·h/dl)	1 195*	430
t _{1/2} (h)	9,7	1,9
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	1,84*	0,42
C _{max} (j.m./dl)	93*	22
Klirens (dl/kg·h)	0,044	0,014
MRT (h)	12,2	3,1
V _{ss} (dl/kg)	0,51	0,12

* Średnia geometryczna

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka z proszkiem

2 lata

Po rekonstytucji

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produkt nie może być ponownie umieszczany i przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła rodzaju I, zamknięte korkami z gumy chlorobutyłowej) i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji liofilizowanego produktu w dołączonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.

Rekonstytucja

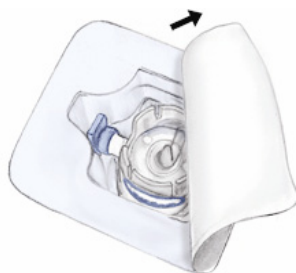
Stosować technikę aseptyczną

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

tworzywa sztucznego przebić korek fiolki ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki ADVATE (Rys. c).

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

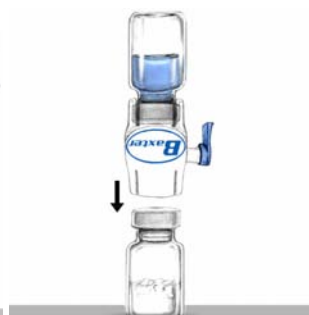
Rys. a



Rys. b



Rys. c



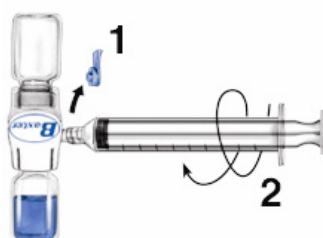
Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

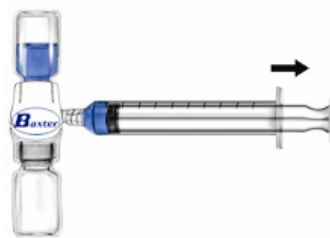
O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

Rys. d



Rys. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67

A-1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/001

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2009 r.

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m.* ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa**.

Po rekonstytucji każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 100 j.m. oktokogu alfa.

* Aktywność (w j.m.) oznaczana jest metodą chromogenną wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO. Aktywność swoista wynosi około 4 000 - 10 000 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze: 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

ADVATE nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, w związku z czym nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Leczenie doraźne

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

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji

empirycznej, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. U pacjentów poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3 - 4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg mc.

Pacjentów należy monitorować pod względem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub, gdy przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitora. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

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

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

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE i objawiały się one zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Pacjenci powinni zostać poinformowani o pojawiających się objawach reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, włączając w to wysypkę, świąd, rozległą pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia (np. zawroty głowy lub omdlenie), wstrząs i zespół ostrej niewydolności oddechowej (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech). Powinni zostać poinformowani, że w przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie postępowanie w terapii wstrząsu.

Wytwarzanie inhibitora

Wytwarzanie zubożających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując zmodyfikowany test Bethesda. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników

genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ADVATE u 27 z 234 leczonych pacjentów odnotowano ogółem 56 działań niepożądanych (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Działania niepożądane występujące u największej liczby pacjentów dotyczyły wytwarzania inhibitorów czynnika VIII (5 pacjentów) i wszystkie wystąpiły u pacjentów z podwyższonym zagrożeniem rozwoju inhibitorów, którzy nie byli uprzednio leczeni; obejmowały one bóle głowy (5 pacjentów), gorączkę i zawroty głowy (po 3 pacjentów). Żadne spośród 56 zgłoszonych działań niepożądanych nie wystąpiło u noworodków, natomiast 16 przypadków zostało zgłoszonych u 13 na 32 niemowląt, 7 u 4/56 dzieci, 8 u 4/31 osób młodocianych i 25 u 14/94 osób dorosłych.³

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych:

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup

³ Noworodki (wiek 0 – 1 miesiąc), niemowlęta (wiek 1 miesiąc – 2 lata), dzieci (wiek 2 - 12 lat), osoby młodociane (wiek 12 – 16 lat) i dorośli (wiek powyżej 16 lat)

częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmożona potliwość	Niezbyt często
	Pieluszkowe zapalenie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-czynnik VIII ^c	Często
	Podwyższenie aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pojedynczych pacjentów (234).

b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.

c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitorów

Immunogenność produktu ADVATE oceniono u pacjentów uprzednio leczonych. Podczas badań klinicznych produktu ADVATE u pacjentów pediatrycznych i dorosłych⁴ z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika VIII przez ≥ 150 dni, u jednego pacjenta wystąpiło niskie miano inhibitora (2,4 BU w zmodyfikowanym teście Bethesda) po 26 dniach ekspozycji na ADVATE. Wyniki późniejszych testów kontrolnych na obecność inhibitora u tego pacjenta po wycofaniu z badania były ujemne. Obecności inhibitora czynnika VIII nie wykryto również u 53 pacjentów w wieku poniżej 6 lat z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), które uprzednio otrzymywały koncentraty czynnika VIII przez ≥ 50 dni.

Wśród nieleczonych uprzednio pacjentów, w trwającym obecnie badaniu klinicznym inhibitory czynnika VIII powstały u 5 (20%) z 25 pacjentów którzy otrzymali ADVATE. U 4 z nich wystąpiło wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda), a u jednego niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda). Odnotowana dotychczas częstość występowania inhibitorów czynnika VIII mieści się w spodziewanym i uprzednio zaobserwowanym zakresie

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Reakcję immunologiczną pacjentów na śladowe ilości skażających białek przeanalizowano za pomocą badania miana przeciwciał dla tych białek, parametrów laboratoryjnych oraz zgłoszonych działań niepożądanych. Spośród 182 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrastającą w mianie na podstawie analizy regresji liniowej, a 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa poziomu przeciwciał przeciwko białkom komórek CHO, lecz bez innych oznak lub objawów wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. Wśród 182 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową na podstawie analizy regresji liniowej, a 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał wobec mysich IgG. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

d. Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

⁴ pacjenci pediatryczni (wiek 0 – 16 lat) i pacjenci dorośli (wiek powyżej 16 lat)

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. W poniższej tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne uzyskane w ramach badania ADVATE prowadzonego metodą próby krzyżowej (*crossover*) u 100 uprzednio leczonych pacjentów w wieku ≥ 10 lat.

Tabela 3. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 100 pacjentów z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnika VIII $\leq 2\%$)				
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS	Mediana	Przedział międzykwartylowy
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 527*	528	1 549	668
t _{1/2} (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C _{max} (j.m./dl)	120*	26	119	38
Klirens (dl/kg·h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
MRT (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V _{ss} (dl/kg)	0,52	0,39	0,48	0,13

* Średnia geometryczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli uzyskano po jednorazowym podaniu ADVATE 53 pacjentom pediatrycznym w wieku 6 lat lub młodszych.

Tabela 4. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 53 pacjentów pediatrycznych z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A

Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS
AUC _{0-∞} (j.m.·h/dl)	1 195*	430
t _{1/2} (h)	9,7	1,9
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	1,84*	0,42
C _{max} (j.m./dl)	93*	22
Klirens (dl/kg·h)	0,044	0,014
MRT (h)	12,2	3,1
V _{ss} (dl/kg)	0,51	0,12

* Średnia geometryczna

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka z proszkiem

2 lata

Po rekonstytucji

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produkt nie może być ponownie umieszczany i przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła rodzaju I, zamknięte korkami z gumy chlorobutyłowej) i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji liofilizowanego produktu w dołączonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.

Rekonstytucja

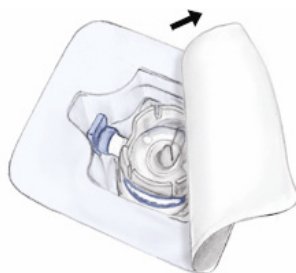
Stosować technikę aseptyczną

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

tworzywa sztucznego przebić korek fiolki ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki ADVATE (Rys. c).

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

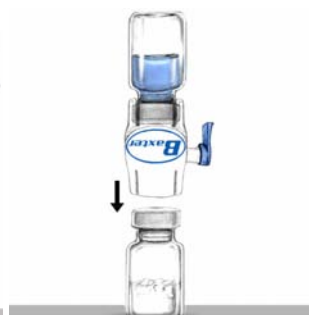
Rys. a



Rys. b



Rys. c



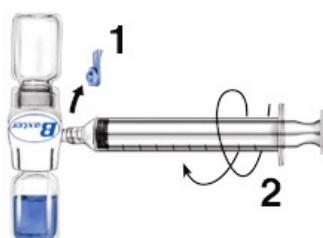
Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

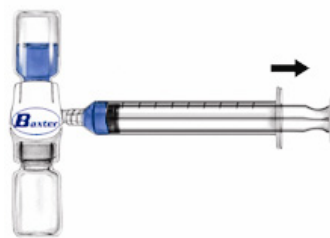
O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

Rys. d



Rys. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67

A-1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/002

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2009 r.

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. * ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa **. Po rekonstytucji każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 200 j.m. oktokogu alfa.

* Aktywność (w j.m.) oznaczana jest metodą chromogenną wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO. Aktywność swoista wynosi około 4 000 - 10 000 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze: 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

ADVATE nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, w związku z czym nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Leczenie doraźne

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

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji

empirycznej, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. U pacjentów poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3 - 4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg mc.

Pacjentów należy monitorować pod względem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub, gdy przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitora. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

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

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

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE i objawiały się one zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Pacjenci powinni zostać poinformowani o pojawiających się objawach reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, włączając w to wysypkę, świąd, rozległą pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia (np. zawroty głowy lub omdlenie), wstrząs i zespół ostrej niewydolności oddechowej (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech). Powinni zostać poinformowani, że w przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie postępowanie w terapii wstrząsu.

Wytwarzanie inhibitora

Wytwarzanie zubożających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując zmodyfikowany test Bethesda. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników

genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ADVATE u 27 z 234 leczonych pacjentów odnotowano ogółem 56 działań niepożądanych (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Działania niepożądane występujące u największej liczby pacjentów dotyczyły wytwarzania inhibitorów czynnika VIII (5 pacjentów) i wszystkie wystąpiły u pacjentów z podwyższonym zagrożeniem rozwoju inhibitorów, którzy nie byli uprzednio leczeni; obejmowały one bóle głowy (5 pacjentów), gorączkę i zawroty głowy (po 3 pacjentów). Żadne spośród 56 zgłoszonych działań niepożądanych nie wystąpiło u noworodków, natomiast 16 przypadków zostało zgłoszonych u 13 na 32 niemowląt, 7 u 4/56 dzieci, 8 u 4/31 osób młodocianych i 25 u 14/94 osób dorosłych.⁵

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych:

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup

⁵ Noworodki (wiek 0 – 1 miesiąc), niemowlęta (wiek 1 miesiąc – 2 lata), dzieci (wiek 2 - 12 lat), osoby młodociane (wiek 12 – 16 lat) i dorośli (wiek powyżej 16 lat)

częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmożona potliwość	Niezbyt często
	Pieluszkowe zapalenie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-czynnik VIII ^c	Często
	Podwyższenie aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pojedynczych pacjentów (234).

b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.

c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitorów

Immunogenność produktu ADVATE oceniono u pacjentów uprzednio leczonych. Podczas badań klinicznych produktu ADVATE u pacjentów pediatrycznych i dorosłych⁶ z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika VIII przez ≥ 150 dni, u jednego pacjenta wystąpiło niskie miano inhibitora (2,4 BU w zmodyfikowanym teście Bethesda) po 26 dniach ekspozycji na ADVATE. Wyniki późniejszych testów kontrolnych na obecność inhibitora u tego pacjenta po wycofaniu z badania były ujemne. Obecności inhibitora czynnika VIII nie wykryto również u 53 pacjentów w wieku poniżej 6 lat z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), które uprzednio otrzymywały koncentraty czynnika VIII przez ≥ 50 dni.

Wśród nieleczonych uprzednio pacjentów, w trwającym obecnie badaniu klinicznym inhibitory czynnika VIII powstały u 5 (20%) z 25 pacjentów którzy otrzymali ADVATE. U 4 z nich wystąpiło wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda), a u jednego niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda). Odnotowana dotychczas częstość występowania inhibitorów czynnika VIII mieści się w spodziewanym i uprzednio zaobserwowanym zakresie

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Reakcję immunologiczną pacjentów na śladowe ilości skażających białek przeanalizowano za pomocą badania miana przeciwciał dla tych białek, parametrów laboratoryjnych oraz zgłoszonych działań niepożądanych. Spośród 182 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrastającą w mianie na podstawie analizy regresji liniowej, a 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa poziomu przeciwciał przeciwko białkom komórek CHO, lecz bez innych oznak lub objawów wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. Wśród 182 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową na podstawie analizy regresji liniowej, a 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał wobec mysich IgG. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

d. Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

⁶ pacjenci pediatryczni (wiek 0 – 16 lat) i pacjenci dorośli (wiek powyżej 16 lat)

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. W poniższej tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne uzyskane w ramach badania ADVATE prowadzonego metodą próby krzyżowej (*crossover*) u 100 uprzednio leczonych pacjentów w wieku ≥ 10 lat.

Tabela 3. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 100 pacjentów z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnika VIII $\leq 2\%$)				
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS	Mediana	Przedział międzykwartylowy
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 527*	528	1 549	668
t _{1/2} (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C _{max} (j.m./dl)	120*	26	119	38
Klirens (dl/kg·h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
MRT (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V _{ss} (dl/kg)	0,52	0,39	0,48	0,13

* Średnia geometryczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli uzyskano po jednorazowym podaniu ADVATE 53 pacjentom pediatrycznym w wieku 6 lat lub młodszych.

Tabela 4. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 53 pacjentów pediatrycznych z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A		
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS
AUC _{0-∞} (j.m.·h/dl)	1 195*	430
t _{1/2} (h)	9,7	1,9
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	1,84*	0,42
C _{max} (j.m./dl)	93*	22
Klirens (dl/kg·h)	0,044	0,014
MRT (h)	12,2	3,1
V _{ss} (dl/kg)	0,51	0,12

* Średnia geometryczna

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka z proszkiem

2 lata

Po rekonstytucji

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produkt nie może być ponownie umieszczany i przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła rodzaju I, zamknięte korkami z gumy chlorobutyłowej) i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji liofilizowanego produktu w dołączonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.

Rekonstytucja

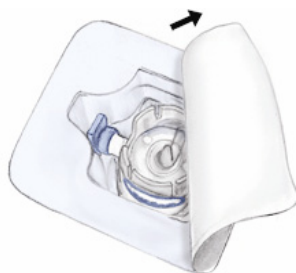
Stosować technikę aseptyczną

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

tworzywa sztucznego przebić korek fiolki ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki ADVATE (Rys. c).

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

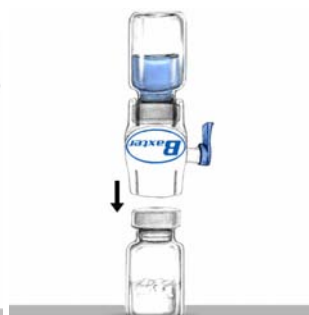
Rys. a



Rys. b



Rys. c



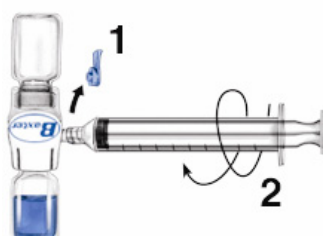
Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

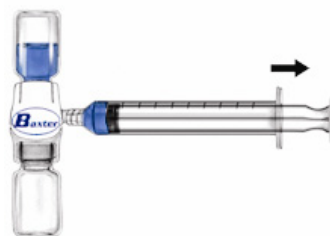
O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

Rys. d



Rys. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67

A-1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/003

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2009 r.

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1500 j.m. * ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa **. Po rekonstytucji każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 300 j.m. oktokogu alfa.

* Aktywność (w j.m.) oznaczana jest metodą chromogenną wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO. Aktywność swoista wynosi około 4 000 - 10 000 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze: 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

ADVATE nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, w związku z czym nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Leczenie doraźne

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

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji

empirycznej, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. U pacjentów poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3 - 4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg mc.

Pacjentów należy monitorować pod względem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub, gdy przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitora. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

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

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

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE i objawiały się one zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Pacjenci powinni zostać poinformowani o pojawiających się objawach reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, włączając w to wysypkę, świąd, rozległą pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia (np. zawroty głowy lub omdlenie), wstrząs i zespół ostrej niewydolności oddechowej (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech). Powinni zostać poinformowani, że w przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie postępowanie w terapii wstrząsu.

Wytwarzanie inhibitora

Wytwarzanie zubożających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując zmodyfikowany test Bethesda. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników

genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ADVATE u 27 z 234 leczonych pacjentów odnotowano ogółem 56 działań niepożądanych (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Działania niepożądane występujące u największej liczby pacjentów dotyczyły wytwarzania inhibitorów czynnika VIII (5 pacjentów) i wszystkie wystąpiły u pacjentów z podwyższonym zagrożeniem rozwoju inhibitorów, którzy nie byli uprzednio leczeni; obejmowały one bóle głowy (5 pacjentów), gorączkę i zawroty głowy (po 3 pacjentów). Żadne spośród 56 zgłoszonych działań niepożądanych nie wystąpiło u noworodków, natomiast 16 przypadków zostało zgłoszonych u 13 na 32 niemowląt, 7 u 4/56 dzieci, 8 u 4/31 osób młodocianych i 25 u 14/94 osób dorosłych.⁷

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych:

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup

⁷ Noworodki (wiek 0 – 1 miesiąc), niemowlęta (wiek 1 miesiąc – 2 lata), dzieci (wiek 2 - 12 lat), osoby młodociane (wiek 12 – 16 lat) i dorośli (wiek powyżej 16 lat)

częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmoczona potliwość	Niezbyt często
	Pieluszkowe zapalenie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-czynnik VIII ^c	Często
	Podwyższenie aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pojedynczych pacjentów (234).

b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.

c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitorów

Immunogenność produktu ADVATE oceniono u pacjentów uprzednio leczonych. Podczas badań klinicznych produktu ADVATE u pacjentów pediatrycznych i dorosłych⁸ z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika VIII przez ≥ 150 dni, u jednego pacjenta wystąpiło niskie miano inhibitora (2,4 BU w zmodyfikowanym teście Bethesda) po 26 dniach ekspozycji na ADVATE. Wyniki późniejszych testów kontrolnych na obecność inhibitora u tego pacjenta po wycofaniu z badania były ujemne. Obecności inhibitora czynnika VIII nie wykryto również u 53 pacjentów w wieku poniżej 6 lat z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), które uprzednio otrzymywały koncentraty czynnika VIII przez ≥ 50 dni.

Wśród nieleczonych uprzednio pacjentów, w trwającym obecnie badaniu klinicznym inhibitory czynnika VIII powstały u 5 (20%) z 25 pacjentów którzy otrzymali ADVATE. U 4 z nich wystąpiło wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda), a u jednego niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda). Odnotowana dotychczas częstość występowania inhibitorów czynnika VIII mieści się w spodziewanym i uprzednio zaobserwowanym zakresie

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Reakcję immunologiczną pacjentów na śladowe ilości skażających białek przeanalizowano za pomocą badania miana przeciwciał dla tych białek, parametrów laboratoryjnych oraz zgłoszonych działań niepożądanych. Spośród 182 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrastającą w mianie na podstawie analizy regresji liniowej, a 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa poziomu przeciwciał przeciwko białkom komórek CHO, lecz bez innych oznak lub objawów wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. Wśród 182 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową na podstawie analizy regresji liniowej, a 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał wobec mysich IgG. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

d. Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

⁸ pacjenci pediatryczni (wiek 0 – 16 lat) i pacjenci dorośli (wiek powyżej 16 lat)

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. W poniższej tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne uzyskane w ramach badania ADVATE prowadzonego metodą próby krzyżowej (*crossover*) u 100 uprzednio leczonych pacjentów w wieku ≥ 10 lat.

Tabela 3. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 100 pacjentów z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnika VIII $\leq 2\%$)				
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS	Mediana	Przedział międzykwartylowy
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 527*	528	1 549	668
t _{1/2} (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C _{max} (j.m./dl)	120*	26	119	38
Klirens (dl/kg·h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
MRT (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V _{ss} (dl/kg)	0,52	0,39	0,48	0,13

* Średnia geometryczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli uzyskano po jednorazowym podaniu ADVATE 53 pacjentom pediatrycznym w wieku 6 lat lub młodszych.

Tabela 4. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 53 pacjentów pediatrycznych z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A		
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS
AUC _{0-∞} (j.m.·h/dl)	1 195*	430
t _{1/2} (h)	9,7	1,9
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	1,84*	0,42
C _{max} (j.m./dl)	93*	22
Klirens (dl/kg·h)	0,044	0,014
MRT (h)	12,2	3,1
V _{ss} (dl/kg)	0,51	0,12

* Średnia geometryczna

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka z proszkiem

2 lata

Po rekonstytucji

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produkt nie może być ponownie umieszczany i przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła rodzaju I, zamknięte korkami z gumy chlorobutyłowej) i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji liofilizowanego produktu w dołączonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.

Rekonstytucja

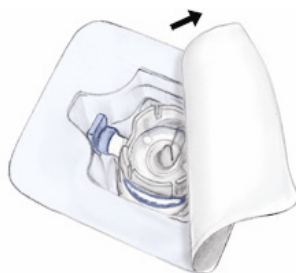
Stosować technikę aseptyczną

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

tworzywa sztucznego przebić korek fiolki ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki ADVATE (Rys. c).

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



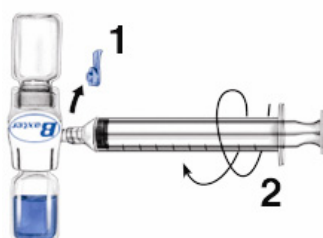
Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

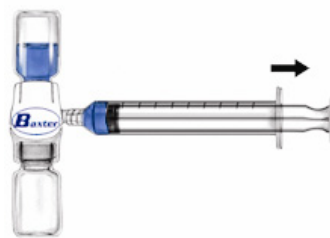
O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

Rys. d



Rys. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67

A-1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/004

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2009 r.

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. * ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa **. Po rekonstytucji każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 400 j.m. oktokogu alfa.

* Aktywność (w j.m.) oznaczana jest metodą chromogenną wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO. Aktywność swoista wynosi około 4 000 - 10 000 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze: 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

ADVATE nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, w związku z czym nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Leczenie doraźne

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

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji

empirycznej, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. U pacjentów poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3 - 4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg mc.

Pacjentów należy monitorować pod względem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub, gdy przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitora. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

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

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

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE i objawiały się one zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Pacjenci powinni zostać poinformowani o pojawiających się objawach reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, włączając w to wysypkę, świąd, rozległą pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia (np. zawroty głowy lub omdlenie), wstrząs i zespół ostrej niewydolności oddechowej (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech). Powinni zostać poinformowani, że w przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie postępowanie w terapii wstrząsu.

Wytwarzanie inhibitora

Wytwarzanie zubożających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując zmodyfikowany test Bethesda. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników

genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ADVATE u 27 z 234 leczonych pacjentów odnotowano ogółem 56 działań niepożądanych (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Działania niepożądane występujące u największej liczby pacjentów dotyczyły wytwarzania inhibitorów czynnika VIII (5 pacjentów) i wszystkie wystąpiły u pacjentów z podwyższonym zagrożeniem rozwoju inhibitorów, którzy nie byli uprzednio leczeni; obejmowały one bóle głowy (5 pacjentów), gorączkę i zawroty głowy (po 3 pacjentów). Żadne spośród 56 zgłoszonych działań niepożądanych nie wystąpiło u noworodków, natomiast 16 przypadków zostało zgłoszonych u 13 na 32 niemowląt, 7 u 4/56 dzieci, 8 u 4/31 osób młodocianych i 25 u 14/94 osób dorosłych.⁹

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych:

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup

⁹ Noworodki (wiek 0 – 1 miesiąc), niemowlęta (wiek 1 miesiąc – 2 lata), dzieci (wiek 2 - 12 lat), osoby młodociane (wiek 12 – 16 lat) i dorośli (wiek powyżej 16 lat)

częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmogiona potliwość	Niezbyt często
	Pieluszkowe zapalenie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-czynnik VIII ^c	Często
	Podwyższenie aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pojedynczych pacjentów (234).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitorów

Immunogenność produktu ADVATE oceniono u pacjentów uprzednio leczonych. Podczas badań klinicznych produktu ADVATE u pacjentów pediatrycznych i dorosłych¹⁰ z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika VIII przez ≥ 150 dni, u jednego pacjenta wystąpiło niskie miano inhibitora (2,4 BU w zmodyfikowanym teście Bethesda) po 26 dniach ekspozycji na ADVATE. Wyniki późniejszych testów kontrolnych na obecność inhibitora u tego pacjenta po wycofaniu z badania były ujemne. Obecności inhibitora czynnika VIII nie wykryto również u 53 pacjentów w wieku poniżej 6 lat z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), które uprzednio otrzymywały koncentraty czynnika VIII przez ≥ 50 dni.

Wśród nieleczonych uprzednio pacjentów, w trwającym obecnie badaniu klinicznym inhibitory czynnika VIII powstały u 5 (20%) z 25 pacjentów którzy otrzymali ADVATE. U 4 z nich wystąpiło wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda), a u jednego niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda). Odnotowana dotychczas częstość występowania inhibitorów czynnika VIII mieści się w spodziewanym i uprzednio zaobserwowanym zakresie

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Reakcję immunologiczną pacjentów na śladowe ilości skażających białek przeanalizowano za pomocą badania miana przeciwciał dla tych białek, parametrów laboratoryjnych oraz zgłoszonych działań niepożądanych. Spośród 182 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrastającą w mianie na podstawie analizy regresji liniowej, a 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa poziomu przeciwciał przeciwko białkom komórek CHO, lecz bez innych oznak lub objawów wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. Wśród 182 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową na podstawie analizy regresji liniowej, a 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał wobec mysich IgG. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

d. Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

¹⁰ pacjenci pediatryczni (wiek 0 – 16 lat) i pacjenci dorośli (wiek powyżej 16 lat)

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. W poniższej tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne uzyskane w ramach badania ADVATE prowadzonego metodą próby krzyżowej (*crossover*) u 100 uprzednio leczonych pacjentów w wieku ≥ 10 lat.

Tabela 3. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 100 pacjentów z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnika VIII $\leq 2\%$)				
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS	Mediana	Przedział międzykwartylowy
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 527*	528	1 549	668
t _{1/2} (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C _{max} (j.m./dl)	120*	26	119	38
Klirens (dl/kg·h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
MRT (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V _{ss} (dl/kg)	0,52	0,39	0,48	0,13

* Średnia geometryczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli uzyskano po jednorazowym podaniu ADVATE 53 pacjentom pediatrycznym w wieku 6 lat lub młodszych.

Tabela 4. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 53 pacjentów pediatrycznych z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A

Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS
AUC _{0-∞} (j.m.·h/dl)	1 195*	430
t _{1/2} (h)	9,7	1,9
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	1,84*	0,42
C _{max} (j.m./dl)	93*	22
Klirens (dl/kg·h)	0,044	0,014
MRT (h)	12,2	3,1
V _{ss} (dl/kg)	0,51	0,12

* Średnia geometryczna

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka z proszkiem

2 lata

Po rekonstytucji

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produkt nie może być ponownie umieszczany i przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła rodzaju I, zamknięte korkami z gumy chlorobutyłowej) i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji liofilizowanego produktu w dołączonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.

Rekonstytucja

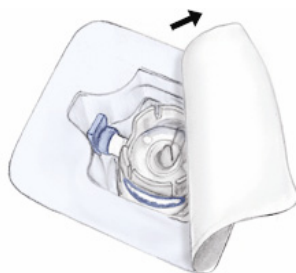
Stosować technikę aseptyczną

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

tworzywa sztucznego przebić korek fiolki ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki ADVATE (Rys. c).

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

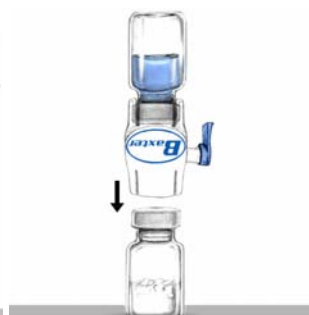
Rys. a



Rys. b



Rys. c



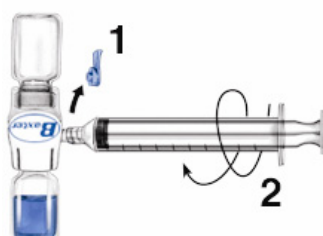
Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

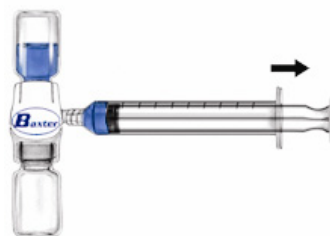
O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

Rys. d



Rys. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67

A-1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/005

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2009 r.

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 3000 j.m. * ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa **. Po rekonstytucji każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 600 j.m. oktokogu alfa.

* Aktywność (w j.m.) oznaczana jest metodą chromogenną wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO. Aktywność swoista wynosi około 4 000 - 10 000 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze: 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

ADVATE nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, w związku z czym nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Leczenie doraźne

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

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji

empirycznej, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. U pacjentów poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3 - 4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg mc.

Pacjentów należy monitorować pod względem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub, gdy przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitora. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

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

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

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE i objawiały się one zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Pacjenci powinni zostać poinformowani o pojawiających się objawach reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, włączając w to wysypkę, świąd, rozległą pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia (np. zawroty głowy lub omdlenie), wstrząs i zespół ostrej niewydolności oddechowej (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech). Powinni zostać poinformowani, że w przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie postępowanie w terapii wstrząsu.

Wytwarzanie inhibitora

Wytwarzanie zubożających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując zmodyfikowany test Bethesda. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników

genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ADVATE u 27 z 234 leczonych pacjentów odnotowano ogółem 56 działań niepożądanych (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Działania niepożądane występujące u największej liczby pacjentów dotyczyły wytwarzania inhibitorów czynnika VIII (5 pacjentów) i wszystkie wystąpiły u pacjentów z podwyższonym zagrożeniem rozwoju inhibitorów, którzy nie byli uprzednio leczeni; obejmowały one bóle głowy (5 pacjentów), gorączkę i zawroty głowy (po 3 pacjentów). Żadne spośród 56 zgłoszonych działań niepożądanych nie wystąpiło u noworodków, natomiast 16 przypadków zostało zgłoszonych u 13 na 32 niemowląt, 7 u 4/56 dzieci, 8 u 4/31 osób młodocianych i 25 u 14/94 osób dorosłych.¹¹

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych:

Częstość oceniono stosując następujące kryteria: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup

¹¹ Noworodki (wiek 0 – 1 miesiąc), niemowlęta (wiek 1 miesiąc – 2 lata), dzieci (wiek 2 - 12 lat), osoby młodociane (wiek 12 – 16 lat) i dorośli (wiek powyżej 16 lat)

częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmoczona potliwość	Niezbyt często
	Pieluszkowe zapalenie skóry	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-czynnik VIII ^c	Często
	Podwyższenie aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pojedynczych pacjentów (234).

b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.

c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie c

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitorów

Immunogenność produktu ADVATE oceniono u pacjentów uprzednio leczonych. Podczas badań klinicznych produktu ADVATE u pacjentów pediatrycznych i dorosłych¹² z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika VIII przez ≥ 150 dni, u jednego pacjenta wystąpiło niskie miano inhibitora (2,4 BU w zmodyfikowanym teście Bethesda) po 26 dniach ekspozycji na ADVATE. Wyniki późniejszych testów kontrolnych na obecność inhibitora u tego pacjenta po wycofaniu z badania były ujemne. Obecności inhibitora czynnika VIII nie wykryto również u 53 pacjentów w wieku poniżej 6 lat z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), które uprzednio otrzymywały koncentraty czynnika VIII przez ≥ 50 dni.

Wśród nieleczonych uprzednio pacjentów, w trwającym obecnie badaniu klinicznym inhibitory czynnika VIII powstały u 5 (20%) z 25 pacjentów którzy otrzymali ADVATE. U 4 z nich wystąpiło wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda), a u jednego niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda). Odnotowana dotychczas częstość występowania inhibitorów czynnika VIII mieści się w spodziewanym i uprzednio zaobserwowanym zakresie

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Reakcję immunologiczną pacjentów na śladowe ilości skażających białek przeanalizowano za pomocą badania miana przeciwciał dla tych białek, parametrów laboratoryjnych oraz zgłoszonych działań niepożądanych. Spośród 182 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrastającą w mianie na podstawie analizy regresji liniowej, a 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa poziomu przeciwciał przeciwko białkom komórek CHO, lecz bez innych oznak lub objawów wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. Wśród 182 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową na podstawie analizy regresji liniowej, a 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał wobec mysich IgG. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

d. Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

¹² pacjenci pediatryczni (wiek 0 – 16 lat) i pacjenci dorośli (wiek powyżej 16 lat)

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. W poniższej tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne uzyskane w ramach badania ADVATE prowadzonego metodą próby krzyżowej (*crossover*) u 100 uprzednio leczonych pacjentów w wieku ≥ 10 lat.

Tabela 3. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 100 pacjentów z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnika VIII $\leq 2\%$)				
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS	Mediana	Przedział międzykwartyłowy
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 527*	528	1 549	668
t _{1/2} (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C _{max} (j.m./dl)	120*	26	119	38
Klirens (dl/kg·h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
MRT (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V _{ss} (dl/kg)	0,52	0,39	0,48	0,13

* Średnia geometryczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli uzyskano po jednorazowym podaniu ADVATE 53 pacjentom pediatrycznym w wieku 6 lat lub młodszych.

Tabela 4. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 53 pacjentów pediatrycznych z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A		
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS
AUC _{0-∞} (j.m.·h/dl)	1 195*	430
t _{1/2} (h)	9,7	1,9
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	1,84*	0,42
C _{max} (j.m./dl)	93*	22
Klirens (dl/kg·h)	0,044	0,014
MRT (h)	12,2	3,1
V _{ss} (dl/kg)	0,51	0,12

* Średnia geometryczna

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka z proszkiem

2 lata

Po rekonstytucji

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produkt nie może być ponownie umieszczany i przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła rodzaju I, zamknięte korkami z gumy chlorobutyłowej) i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji liofilizowanego produktu w dołączonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.

Rekonstytucja

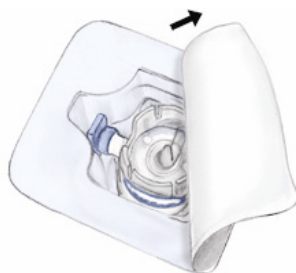
Stosować technikę aseptyczną

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

tworzywa sztucznego przebić korek fiolki ADVATE. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik przemieści się do fiolki ADVATE (Rys. c).

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



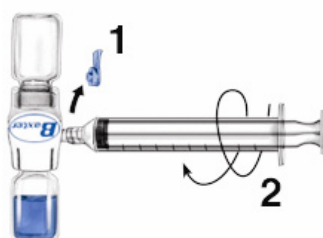
Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

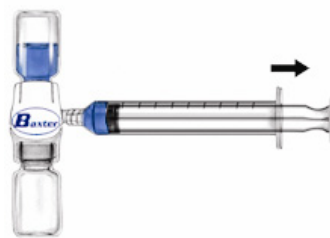
O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

Rys. d



Rys. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67

A-1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/006

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2009 r.

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m.* ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa** .
Po rekonstytucji każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 125 j.m. oktokogu alfa.

* Aktywność (w j.m.) oznaczana jest metodą chromogenną wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO. Aktywność swoista wynosi około 4 000 - 10 000 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze: 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

ADVATE nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, w związku z czym nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Leczenie doraźne

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

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji

empirycznej, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. U pacjentów poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3 - 4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg mc.

Pacjentów należy monitorować pod względem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub, gdy przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitora. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie udokumentowano zastosowania w postaci 2 ml u dzieci w wieku <2 lat.

Sposób podawania

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

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

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE i objawiały się one zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Pacjenci powinni zostać poinformowani o pojawiających się objawach reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, włączając w to wysypkę, świąd, rozległą pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia (np. zawroty głowy lub omdlenie), wstrząs i zespół ostrej niewydolności oddechowej (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech). Powinni zostać poinformowani, że w przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie postępowanie w terapii wstrząsu.

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

Wytwarzanie inhibitora

Wytwarzanie zubożających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując zmodyfikowany test Bethesda. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

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

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ADVATE u 27 z 234 leczonych pacjentów odnotowano ogółem 56 działań niepożądanych (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Działania niepożądane występujące u największej liczby pacjentów dotyczyły wytwarzania inhibitorów czynnika VIII (5 pacjentów) i wszystkie wystąpiły u pacjentów z podwyższonym zagrożeniem rozwoju inhibitorów, którzy nie byli uprzednio leczeni; obejmowały one bóle głowy (5 pacjentów),

gorączkę i zawroty głowy (po 3 pacjentów). Żadne spośród 56 zgłoszonych działań niepożądanych nie wystąpiło u noworodków, natomiast 16 przypadków zostało zgłoszonych u 13 na 32 niemowląt, 7 u 4/56 dzieci, 8 u 4/31 osób młodocianych i 25 u 14/94 osób dorosłych.¹³

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych:

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmożona potliwość	Niezbyt często
	Pieluszkowe zapalenie skóry	Niezbyt często

¹³ Noworodki (wiek 0 – 1 miesiąc), niemowlęta (wiek 1 miesiąc – 2 lata), dzieci (wiek 2 - 12 lat), osoby młodociane (wiek 12 – 16 lat) i dorośli (wiek powyżej 16 lat)

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-czynnik VIII ^c	Często
	Podwyższenie aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pojedynczych pacjentów (234).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie c

c. Opis wybranych działań niepożądanych Wytwarzanie inhibitorów

Immunogenność produktu ADVATE oceniono u pacjentów uprzednio leczonych. Podczas badań klinicznych produktu ADVATE u pacjentów pediatrycznych i dorosłych¹⁴ z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika VIII przez ≥ 150 dni, u jednego pacjenta wystąpiło niskie miano inhibitora (2,4 BU w zmodyfikowanym teście Bethesda) po 26 dniach ekspozycji na ADVATE. Wyniki późniejszych testów kontrolnych na obecność inhibitora u tego pacjenta po wycofaniu z badania były ujemne. Obecności inhibitora czynnika VIII nie wykryto również u 53 pacjentów w wieku poniżej 6 lat z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), które uprzednio otrzymywały koncentraty czynnika VIII przez ≥ 50 dni.

Wśród nieleczonych uprzednio pacjentów, w trwającym obecnie badaniu klinicznym inhibitory czynnika VIII powstały u 5 (20%) z 25 pacjentów którzy otrzymali ADVATE. U 4 z nich wystąpiło wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda), a u jednego niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda). Odnotowana dotychczas częstość występowania inhibitorów czynnika VIII mieści się w spodziewanym i uprzednio zaobserwowanym zakresie

¹⁴ pacjenci pediatryczni (wiek 0 – 16 lat) i pacjenci dorośli (wiek powyżej 16 lat)

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Reakcję immunologiczną pacjentów na śladowe ilości skażających białek przeanalizowano za pomocą badania miana przeciwciał dla tych białek, parametrów laboratoryjnych oraz zgłoszonych działań niepożądanych. Spośród 182 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrastającą w mianie na podstawie analizy regresji liniowej, a 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa poziomu przeciwciał przeciwko białkom komórek CHO, lecz bez innych oznak lub objawów wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. Wśród 182 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową na podstawie analizy regresji liniowej, a 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał wobec mysich IgG. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

d. Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnik VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. W poniższej tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne uzyskane w ramach badania ADVATE prowadzonego metodą próby krzyżowej (*crossover*) u 100 uprzednio leczonych pacjentów w wieku ≥ 10 lat.

Tabela 3. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 100 pacjentów z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnik VIII $\leq 2\%$)				
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS	Mediana	Przedział międzykwartylowy
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 527*	528	1 549	668
t _{1/2} (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C _{max} (j.m./dl)	120*	26	119	38
Klirens (dl/kg·h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
MRT (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V _{ss} (dl/kg)	0,52	0,39	0,48	0,13

* Średnia geometryczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli uzyskano po jednorazowym podaniu ADVATE 53 pacjentom pediatrycznym w wieku 6 lat lub młodszych.

Tabela 4. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 53 pacjentów pediatrycznych z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A		
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 195*	430
t _{1/2} (h)	9,7	1,9
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	1,84*	0,42
C _{max} (j.m./dl)	93*	22
Klirens (dl/kg·h)	0,044	0,014
MRT (h)	12,2	3,1
V _{ss} (dl/kg)	0,51	0,12

* Średnia geometryczna

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka z proszkiem

2 lata

Po rekonstytucji

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produkt nie może być ponownie umieszczany i przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiołkę w pudełku.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera fiołkę z proszkiem, fiołkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła rodzaju I, zamknięte korkami z gumy chlorobutyłowej) i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji liofilizowanego produktu w dołączonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

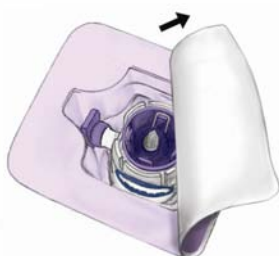
- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztwór po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.

Rekonstytucja

Stosować technikę aseptyczną

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

Rys. a



Rys. b



Rys. C



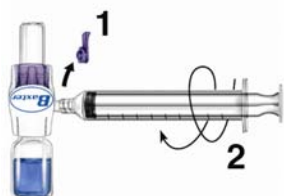
Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

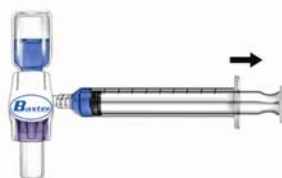
O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

Rys. d



Rys. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m.* ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa**.

Po rekonstytucji każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 250 j.m. oktokogu alfa.

* Aktywność (w j.m.) oznaczana jest metodą chromogenną wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO. Aktywność swoista wynosi około 4 000 - 10 000 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze: 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

ADVATE nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, w związku z czym nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Leczenie doraźne

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

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji

empirycznej, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. U pacjentów poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3 - 4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg mc.

Pacjentów należy monitorować pod względem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub, gdy przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitora. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie udokumentowano zastosowania w postaci 2 ml u dzieci w wieku <2 lat.

Sposób podawania

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

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

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE i objawiały się one zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Pacjenci powinni zostać poinformowani o pojawiających się objawach reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, włączając w to wysypkę, świąd, rozległą pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia (np. zawroty głowy lub omdlenie), wstrząs i zespół ostrej niewydolności oddechowej (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech). Powinni zostać poinformowani, że w przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie postępowanie w terapii wstrząsu.

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

Wytwarzanie inhibitora

Wytwarzanie zubożniających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując zmodyfikowany test Bethesda. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

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

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ADVATE u 27 z 234 leczonych pacjentów odnotowano ogółem 56 działań niepożądanych (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Działania niepożądane występujące u największej liczby pacjentów dotyczyły wytwarzania inhibitorów czynnika VIII (5 pacjentów) i wszystkie wystąpiły u pacjentów z podwyższonym zagrożeniem rozwoju inhibitorów, którzy nie byli uprzednio leczeni; obejmowały one bóle głowy (5 pacjentów),

gorączkę i zawroty głowy (po 3 pacjentów). Żadne spośród 56 zgłoszonych działań niepożądanych nie wystąpiło u noworodków, natomiast 16 przypadków zostało zgłoszonych u 13 na 32 niemowlęta, 7 u 4/56 dzieci, 8 u 4/31 osób młodocianych i 25 u 14/94 osób dorosłych.¹⁵

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych:

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmożona potliwość	Niezbyt często
	Pieluszkowe zapalenie skóry	Niezbyt często

¹⁵ Noworodki (wiek 0 – 1 miesiąc), niemowlęta (wiek 1 miesiąc – 2 lata), dzieci (wiek 2 - 12 lat), osoby młodociane (wiek 12 – 16 lat) i dorośli (wiek powyżej 16 lat)

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-czynnik VIII ^c	Często
	Podwyższenie aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pojedynczych pacjentów (234).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie c

c. Opis wybranych działań niepożądanych Wytwarzanie inhibitorów

Immunogenność produktu ADVATE oceniono u pacjentów uprzednio leczonych. Podczas badań klinicznych produktu ADVATE u pacjentów pediatrycznych i dorosłych¹⁶ z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika VIII przez ≥ 150 dni, u jednego pacjenta wystąpiło niskie miano inhibitora (2,4 BU w zmodyfikowanym teście Bethesda) po 26 dniach ekspozycji na ADVATE. Wyniki późniejszych testów kontrolnych na obecność inhibitora u tego pacjenta po wycofaniu z badania były ujemne. Obecności inhibitora czynnika VIII nie wykryto również u 53 pacjentów w wieku poniżej 6 lat z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), które uprzednio otrzymywały koncentraty czynnika VIII przez ≥ 50 dni.

Wśród nieleczonych uprzednio pacjentów, w trwającym obecnie badaniu klinicznym inhibitory czynnika VIII powstały u 5 (20%) z 25 pacjentów którzy otrzymali ADVATE. U 4 z nich wystąpiło wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda), a u jednego niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda). Odnotowana dotychczas częstość występowania inhibitorów czynnika VIII mieści się w spodziewanym i uprzednio zaobserwowanym zakresie

¹⁶ pacjenci pediatryczni (wiek 0 – 16 lat) i pacjenci dorośli (wiek powyżej 16 lat)

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Reakcję immunologiczną pacjentów na śladowe ilości skażających białek przeanalizowano za pomocą badania miana przeciwciał dla tych białek, parametrów laboratoryjnych oraz zgłoszonych działań niepożądanych. Spośród 182 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrastającą w mianie na podstawie analizy regresji liniowej, a 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa poziomu przeciwciał przeciwko białkom komórek CHO, lecz bez innych oznak lub objawów wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. Wśród 182 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową na podstawie analizy regresji liniowej, a 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał wobec mysich IgG. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

d. Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnik VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. W poniższej tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne uzyskane w ramach badania ADVATE prowadzonego metodą próby krzyżowej (*crossover*) u 100 uprzednio leczonych pacjentów w wieku ≥ 10 lat.

Tabela 3. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 100 pacjentów z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnik VIII $\leq 2\%$)				
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS	Mediana	Przedział międzykwartylowy
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 527*	528	1 549	668
t _{1/2} (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C _{max} (j.m./dl)	120*	26	119	38
Klirens (dl/kg·h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
MRT (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V _{ss} (dl/kg)	0,52	0,39	0,48	0,13

* Średnia geometryczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli uzyskano po jednorazowym podaniu ADVATE 53 pacjentom pediatrycznym w wieku 6 lat lub młodszych.

Tabela 4. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 53 pacjentów pediatrycznych z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A		
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 195*	430
t _{1/2} (h)	9,7	1,9
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	1,84*	0,42
C _{max} (j.m./dl)	93*	22
Klirens (dl/kg·h)	0,044	0,014
MRT (h)	12,2	3,1
V _{ss} (dl/kg)	0,51	0,12

* Średnia geometryczna

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka z proszkiem

2 lata

Po rekonstytucji

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produkt nie może być ponownie umieszczany i przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiołkę w pudełku.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera fiołkę z proszkiem, fiołkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła rodzaju I, zamknięte korkami z gumy chlorobutyłowej) i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji liofilizowanego produktu w dołączonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

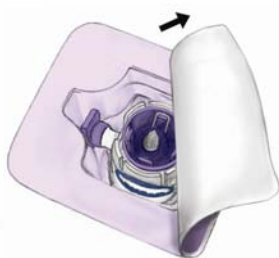
- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztwór po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.

Rekonstytucja

Stosować technikę aseptyczną

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



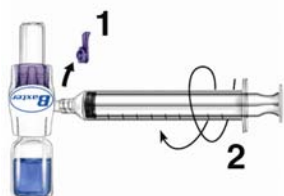
Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

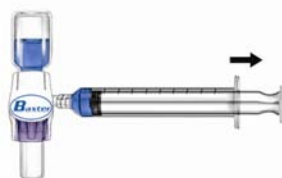
O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

Rys. d



Rys. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. * ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa **. Po rekonstytucji każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 500 j.m. oktokogu alfa.

* Aktywność (w j.m.) oznaczana jest metodą chromogenną wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO. Aktywność swoista wynosi około 4 000 - 10 000 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze: 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

ADVATE nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, w związku z czym nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Leczenie doraźne

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

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji

empirycznej, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

Wymagana ilość jednostek (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. U pacjentów poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3 - 4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg mc.

Pacjentów należy monitorować pod względem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub, gdy przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitora. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie udokumentowano zastosowania w postaci 2 ml u dzieci w wieku <2 lat.

Sposób podawania

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

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

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE i objawiały się one zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Pacjenci powinni zostać poinformowani o pojawiających się objawach reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, włączając w to wysypkę, świąd, rozległą pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia (np. zawroty głowy lub omdlenie), wstrząs i zespół ostrej niewydolności oddechowej (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech). Powinni zostać poinformowani, że w przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie postępowanie w terapii wstrząsu.

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

Wytwarzanie inhibitora

Wytwarzanie zubożniających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując zmodyfikowany test Bethesda. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

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

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ADVATE u 27 z 234 leczonych pacjentów odnotowano ogółem 56 działań niepożądanych (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Działania niepożądane występujące u największej liczby pacjentów dotyczyły wytwarzania inhibitorów czynnika VIII (5 pacjentów) i wszystkie wystąpiły u pacjentów z podwyższonym zagrożeniem rozwoju inhibitorów, którzy nie byli uprzednio leczeni; obejmowały one bóle głowy (5 pacjentów),

gorączkę i zawroty głowy (po 3 pacjentów). Żadne spośród 56 zgłoszonych działań niepożądanych nie wystąpiło u noworodków, natomiast 16 przypadków zostało zgłoszonych u 13 na 32 niemowląt, 7 u 4/56 dzieci, 8 u 4/31 osób młodocianych i 25 u 14/94 osób dorosłych.¹⁷

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych:

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmożona potliwość	Niezbyt często
	Pieluszkowe zapalenie skóry	Niezbyt często

¹⁷ Noworodki (wiek 0 – 1 miesiąc), niemowlęta (wiek 1 miesiąc – 2 lata), dzieci (wiek 2 - 12 lat), osoby młodociane (wiek 12 – 16 lat) i dorośli (wiek powyżej 16 lat)

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-czynnik VIII ^c	Często
	Podwyższenie aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pojedynczych pacjentów (234).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie c

c. Opis wybranych działań niepożądanych Wytwarzanie inhibitorów

Immunogenność produktu ADVATE oceniono u pacjentów uprzednio leczonych. Podczas badań klinicznych produktu ADVATE u pacjentów pediatrycznych i dorosłych¹⁸ z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika VIII przez ≥ 150 dni, u jednego pacjenta wystąpiło niskie miano inhibitora (2,4 BU w zmodyfikowanym teście Bethesda) po 26 dniach ekspozycji na ADVATE. Wyniki późniejszych testów kontrolnych na obecność inhibitora u tego pacjenta po wycofaniu z badania były ujemne. Obecności inhibitora czynnika VIII nie wykryto również u 53 pacjentów w wieku poniżej 6 lat z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), które uprzednio otrzymywały koncentraty czynnika VIII przez ≥ 50 dni.

Wśród nieleczonych uprzednio pacjentów, w trwającym obecnie badaniu klinicznym inhibitory czynnika VIII powstały u 5 (20%) z 25 pacjentów którzy otrzymali ADVATE. U 4 z nich wystąpiło wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda), a u jednego niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda). Odnotowana dotychczas częstość występowania inhibitorów czynnika VIII mieści się w spodziewanym i uprzednio zaobserwowanym zakresie

¹⁸ pacjenci pediatryczni (wiek 0 – 16 lat) i pacjenci dorośli (wiek powyżej 16 lat)

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Reakcję immunologiczną pacjentów na śladowe ilości skażających białek przeanalizowano za pomocą badania miana przeciwciał dla tych białek, parametrów laboratoryjnych oraz zgłoszonych działań niepożądanych. Spośród 182 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrastającą w mianie na podstawie analizy regresji liniowej, a 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa poziomu przeciwciał przeciwko białkom komórek CHO, lecz bez innych oznak lub objawów wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. Wśród 182 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową na podstawie analizy regresji liniowej, a 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał wobec mysich IgG. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

d. Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnik VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. W poniższej tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne uzyskane w ramach badania ADVATE prowadzonego metodą próby krzyżowej (*crossover*) u 100 uprzednio leczonych pacjentów w wieku ≥ 10 lat.

Tabela 3. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 100 pacjentów z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnik VIII $\leq 2\%$)				
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS	Mediana	Przedział międzykwartylowy
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 527*	528	1 549	668
t _{1/2} (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C _{max} (j.m./dl)	120*	26	119	38
Klirens (dl/kg·h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
MRT (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V _{ss} (dl/kg)	0,52	0,39	0,48	0,13

* Średnia geometryczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli uzyskano po jednorazowym podaniu ADVATE 53 pacjentom pediatrycznym w wieku 6 lat lub młodszych.

Tabela 4. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 53 pacjentów pediatrycznych z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A		
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 195*	430
t _{1/2} (h)	9,7	1,9
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	1,84*	0,42
C _{max} (j.m./dl)	93*	22
Klirens (dl/kg·h)	0,044	0,014
MRT (h)	12,2	3,1
V _{ss} (dl/kg)	0,51	0,12

* Średnia geometryczna

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka z proszkiem

2 lata

Po rekonstytucji

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produkt nie może być ponownie umieszczany i przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiołkę w pudełku.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera fiołkę z proszkiem, fiołkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła rodzaju I, zamknięte korkami z gumy chlorobutylowej) i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji liofilizowanego produktu w dołączonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

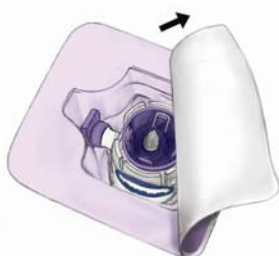
- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztwór po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.

Rekonstytucja

Stosować technikę aseptyczną

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



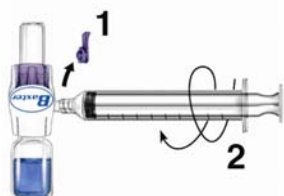
Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

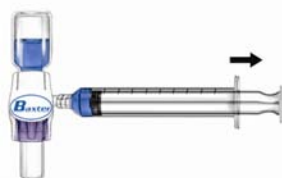
O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

Rys. d



Rys. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1500 j.m. * ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa **. Po rekonstytucji każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera około 750 j.m. oktokogu alfa.

* Aktywność (w j.m.) oznaczana jest metodą chromogenną wobec wewnętrznego wzorca odpowiadającego standardowi WHO. Aktywność swoista wynosi około 4 000 - 10 000 j.m./mg białka.

** Ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze: 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

ADVATE nie zawiera czynnika von Willebranda w ilościach skutecznych farmakologicznie, w związku z czym nie jest wskazany w chorobie von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Leczenie doraźne

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

Jedna j.m. aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego. Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji

empirycznej, że 1 j.m. czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

Wymagana ilość jednostek (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni. U pacjentów poniżej 6. roku życia zaleca się stosowanie czynnika VIII 3 - 4 razy tygodniowo w dawkach od 20 do 50 j.m. na kg mc.

Pacjentów należy monitorować pod względem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub, gdy przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitora. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie udokumentowano zastosowania w postaci 2 ml u dzieci w wieku <2 lat.

Sposób podawania

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

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

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby przy każdym podaniu produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku innych podawanych dożylnie produktów zawierających białko, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE i objawiały się one zawrotami głowy, parestezjami, wysypką, uderzeniami gorąca, obrzękiem twarzy, pokrzywką i świądem. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Pacjenci powinni zostać poinformowani o pojawiających się objawach reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego, włączając w to wysypkę, świąd, rozległą pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, spadek ciśnienia (np. zawroty głowy lub omdlenie), wstrząs i zespół ostrej niewydolności oddechowej (np. uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech). Powinni zostać poinformowani, że w przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu i skontaktować się ze swoim lekarzem. W przypadku wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie postępowanie w terapii wstrząsu.

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

Wytwarzanie inhibitora

Wytwarzanie zubożających przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując zmodyfikowany test Bethesda. U pacjentów, którzy wytwarzają przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, stan będzie manifestował się jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takim przypadku zaleca się skontaktowanie ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników genetycznych i środowiskowych. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji. U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Pacjenci leczeni czynnikiem krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych.

Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

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

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Po rekonstytucji ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej ilości sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu ADVATE u 27 z 234 leczonych pacjentów odnotowano ogółem 56 działań niepożądanych (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Działania niepożądane występujące u największej liczby pacjentów dotyczyły wytwarzania inhibitorów czynnika VIII (5 pacjentów) i wszystkie wystąpiły u pacjentów z podwyższonym zagrożeniem rozwoju inhibitorów, którzy nie byli uprzednio leczeni; obejmowały one bóle głowy (5 pacjentów),

gorączkę i zawroty głowy (po 3 pacjentów). Żadne spośród 56 zgłoszonych działań niepożądanych nie wystąpiło u noworodków, natomiast 16 przypadków zostało zgłoszonych u 13 na 32 niemowląt, 7 u 4/56 dzieci, 8 u 4/31 osób młodocianych i 25 u 14/94 osób dorosłych.¹⁹

b. Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych:

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmożona potliwość	Niezbyt często
	Pieluszkowe zapalenie skóry	Niezbyt często

¹⁹ Noworodki (wiek 0 – 1 miesiąc), niemowlęta (wiek 1 miesiąc – 2 lata), dzieci (wiek 2 - 12 lat), osoby młodociane (wiek 12 – 16 lat) i dorośli (wiek powyżej 16 lat)

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Dodatni wynik badania na obecność przeciwciał anty-czynnik VIII ^c	Często
	Podwyższenie aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pojedynczych pacjentów (234).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie c

c. Opis wybranych działań niepożądanych Wytwarzanie inhibitorów

Immunogenność produktu ADVATE oceniono u pacjentów uprzednio leczonych. Podczas badań klinicznych produktu ADVATE u pacjentów pediatrycznych i dorosłych²⁰ z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), którzy uprzednio otrzymywali koncentraty czynnika VIII przez ≥ 150 dni, u jednego pacjenta wystąpiło niskie miano inhibitora (2,4 BU w zmodyfikowanym teście Bethesda) po 26 dniach ekspozycji na ADVATE. Wyniki późniejszych testów kontrolnych na obecność inhibitora u tego pacjenta po wycofaniu z badania były ujemne. Obecności inhibitora czynnika VIII nie wykryto również u 53 pacjentów w wieku poniżej 6 lat z rozpoznaniem hemofilii A o nasileniu od średniego do ciężkiego (czynnik VIII $\leq 2\%$), które uprzednio otrzymywały koncentraty czynnika VIII przez ≥ 50 dni.

Wśród nieleczonych uprzednio pacjentów, w trwającym obecnie badaniu klinicznym inhibitory czynnika VIII powstały u 5 (20%) z 25 pacjentów którzy otrzymali ADVATE. U 4 z nich wystąpiło wysokie miano (> 5 jednostek Bethesda), a u jednego niskie miano (≤ 5 jednostek Bethesda). Odnotowana dotychczas częstość występowania inhibitorów czynnika VIII mieści się w spodziewanym i uprzednio zaobserwowanym zakresie

²⁰ pacjenci pediatryczni (wiek 0 – 16 lat) i pacjenci dorośli (wiek powyżej 16 lat)

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Reakcję immunologiczną pacjentów na śladowe ilości skażających białek przeanalizowano za pomocą badania miana przeciwciał dla tych białek, parametrów laboratoryjnych oraz zgłoszonych działań niepożądanych. Spośród 182 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrastającą w mianie na podstawie analizy regresji liniowej, a 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa poziomu przeciwciał przeciwko białkom komórek CHO, lecz bez innych oznak lub objawów wskazujących na reakcje alergiczne lub nadwrażliwość. Wśród 182 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową na podstawie analizy regresji liniowej, a 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy. U jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał wobec mysich IgG. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

d. Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w trakcie ITI (badanie 060703) i nadal zbierane są dane rejestrowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnik VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia. W poniższej tabeli 3 przedstawiono parametry farmakokinetyczne uzyskane w ramach badania ADVATE prowadzonego metodą próby krzyżowej (*crossover*) u 100 uprzednio leczonych pacjentów w wieku ≥ 10 lat.

Tabela 3. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 100 pacjentów z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A (poziom czynnik VIII $\leq 2\%$)				
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS	Mediana	Przedział międzykwartylowy
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 527*	528	1 549	668
t _{1/2} (h)	11,8	3,1	11,1	2,8
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	2,38*	0,50	2,42	0,68
C _{max} (j.m./dl)	120*	26	119	38
Klirens (dl/kg·h)	0,037	0,030	0,033	0,0147
MRT (h)	15,2	4,8	14,1	4,2
V _{ss} (dl/kg)	0,52	0,39	0,48	0,13

* Średnia geometryczna

Dane przedstawione w poniższej tabeli uzyskano po jednorazowym podaniu ADVATE 53 pacjentom pediatrycznym w wieku 6 lat lub młodszych.

Tabela 4. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE u 53 pacjentów pediatrycznych z ciężką lub średnio ciężką postacią hemofilii A		
Parametr farmakokinetyczny	Średnia	OS
AUC _{0-∞} (j.m. h/dl)	1 195*	430
t _{1/2} (h)	9,7	1,9
Skorygowany odzysk (<i>Adjusted Recovery</i>) (j.m./dl/j.m./kg)	1,84*	0,42
C _{max} (j.m./dl)	93*	22
Klirens (dl/kg·h)	0,044	0,014
MRT (h)	12,2	3,1
V _{ss} (dl/kg)	0,51	0,12

* Średnia geometryczna

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka z proszkiem

2 lata

Po rekonstytucji

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

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

W okresie ważności produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produkt nie może być ponownie umieszczany i przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiołkę w pudełku.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera fiołkę z proszkiem, fiołkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła rodzaju I, zamknięte korkami z gumy chlorobutylowej) i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji liofilizowanego produktu w dołączonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

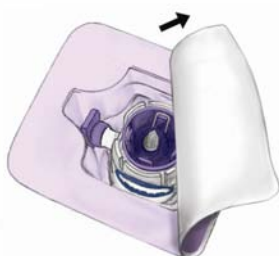
- Do rekonstytucji preparatu należy stosować wyłącznie jałową wodę do wstrzykiwań i przyrząd do rekonstytucji preparatu znajdujący się w opakowaniu. W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztwór po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Nie należy stosować jeśli przyrząd BAXJECT II, jego system zabezpieczenia sterylności lub opakowanie są zniszczone lub wykazują oznaki naruszenia.

Rekonstytucja

Stosować technikę aseptyczną

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



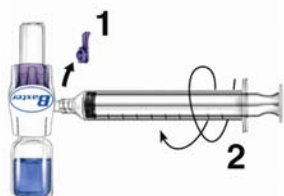
Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

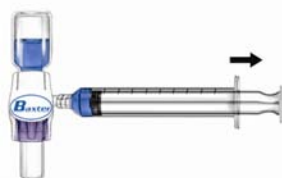
O ile pozwalają na to roztwór i opakowanie, produkty lecznicze podawane parenteralnie przed podaniem należy sprawdzić pod względem obecności cząsteczek stałych. Należy stosować jedynie przezroczyste i bezbarwne roztwory.

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

Rys. d



Rys. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Baxter BioScience Manufacturing Sàrl
Route de Pierre-à-Bot 111
CH-2000 Neuchâtel
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System monitorowania bezpieczeństwa

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych czynności w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć w tym samym czasie, co kolejny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Ponadto zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć:

- W przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą mieć wpływ na aktualny profil bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa terapii lub czynności związane z minimalizacją ryzyka.
- W ciągu 60 dni od uzyskania ważnej informacji dotyczącej monitorowania bezpieczeństwa terapii lub minimalizacji ryzyka.
- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków

PSUR

Okresowe raporty o bezpieczeństwie: podmiot odpowiedzialny będzie przedstawiał okresowy raport o bezpieczeństwie co 6 miesięcy do momentu innych ustaleń CHMP.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka: 250 j.m. oktokogu alfa, około 50 j.m./ml po rozpuszczeniu.
Aktywność swoista: około 4 000 – 10 000 j.m./mg białka

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość: 1 fiolka 250 j.m. oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
Nie stosować po upływie terminu ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

Wyjęto z lodówki dnia:

Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxter AG
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/001

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ADVATE 250

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ADVATE 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa
Do podawania iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m. oktokogu alfa

6. INNE

Logo firmy Baxter

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Jałowa woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

Logo firmy Baxter

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka: 500 j.m. oktokogu alfa, około 100 j.m./ml po rozpuszczeniu.
Aktywność swoista: około 4 000 – 10 000 j.m./mg białka

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapniachlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość: 1 fiolka z 500 j.m. oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
Nie stosować po upływie terminu ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

Wyjęto z lodówki dnia:

Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxter AG
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/002

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ADVATE 500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ADVATE 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa
Do podawania iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m. oktokogu alfa

6. INNE

Logo firmy Baxter

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Jałowa woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

Logo firmy Baxter

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka: 1000 j.m. oktokogu alfa, około 200 j.m./ml po rozpuszczeniu.
Aktywność swoista: około 4 000 – 10 000 j.m./mg białka

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość: 1 fiolka 1000 j.m. oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
Nie stosować po upływie tego terminu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

Wyjęto z lodówki dnia:

Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxter AG
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/003

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ADVATE 1000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ADVATE 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa
Do podawania iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 j.m. oktokogu alfa

6. INNE

Logo firmy Baxter

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Jałowa woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

Logo firmy Baxter

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka: 1500 j.m. oktokogu alfa, około 300 j.m./ml po rozpuszczeniu.
Aktywność swoista: około 4 000 – 10 000 j.m./mg białka

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość: 1 fiolka z 1500 j.m. oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
Nie stosować po upływie tego terminu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

Wyjęto z lodówki dnia:

Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxter AG
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/004

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ADVATE 1500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ADVATE 1500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa
Do podawania iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1500 j.m. oktokogu alfa

6. INNE INFORMACJE

Logo firmy Baxter.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Jałowa woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

Logo firmy Baxter

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka: 2000 j.m. oktokogu alfa, około 400 j.m./ml po rozpuszczeniu.
Aktywność swoista: około 4 000 – 10 000 j.m./mg białka

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość: 1 fiolka z 2000 j.m. oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
Nie stosować po upływie tego terminu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

Wyjęto z lodówki dnia:

Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxter AG
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/005

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ADVATE 2000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ADVATE 2000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa
Do podawania iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2000 j.m. oktokogu alfa

6. INNE INFORMACJE

Logo firmy Baxter.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Jałowa woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

Logo firmy Baxter

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka: 3000 j.m. oktokogu alfa, około 600 j.m./ml po rozpuszczeniu.
Aktywność swoista: około 4 000 – 10 000 j.m./mg białka

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość: 1 fiolka z 3000 j.m. oktokogu alfa, 1 fiolka z 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
Nie stosować po upływie tego terminu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

Wyjęto z lodówki dnia:

Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxter AG
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/006

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ADVATE 3000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ADVATE 3000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa
Do podawania iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3000 j.m. oktokogu alfa

6. INNE INFORMACJE

Logo firmy Baxter.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA małych OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Jałowa woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

Logo firmy Baxter

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka: 250 j.m. oktokogu alfa, około 125 j.m./ml po rozpuszczeniu.
Aktywność swoista: około 4 000 – 10 000 j.m./mg białka

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość: 1 fiolka 250 j.m. oktokogu alfa, 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
Nie stosować po upływie terminu ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

Wyjęto z lodówki dnia:

Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxter AG
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ADVATE 250

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ADVATE 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa
Do podawania iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m. oktokogu alfa

6. INNE

Logo firmy Baxter

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Jałowa woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

Logo firmy Baxter

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka: 500 j.m. oktokogu alfa, około 250 j.m./ml po rozpuszczeniu.
Aktywność swoista: około 4 000 – 10 000 j.m./mg białka

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość: 1 fiolka 500 j.m. oktokogu alfa, 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
Nie stosować po upływie terminu ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

Wyjęto z lodówki dnia:

Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Baxter AG
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ADVATE 500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ADVATE 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa
Do podawania iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m. oktokogu alfa

6. INNE

Logo firmy Baxter

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Jałowa woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

Logo firmy Baxter

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka: 1000 j.m. oktokogu alfa, około 500 j.m./ml po rozpuszczeniu.
Aktywność swoista: około 4 000 – 10 000 j.m./mg białka

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość: 1 fiolka 1000 j.m. oktokogu alfa, 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
Nie stosować po upływie terminu ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

Wyjęto z lodówki dnia:

Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxter AG
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ADVATE 1000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ADVATE 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa
Do podawania iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 j.m. oktokogu alfa

6. INNE

Logo firmy Baxter

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Jałowa woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

Logo firmy Baxter

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADVATE 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka: 1500 j.m. oktokogu alfa, około 750 j.m./ml po rozpuszczeniu.
Aktywność swoista: około 4 000 – 10 000 j.m./mg białka

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polysorbat 80, glutation (zredukowany).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość: 1 fiolka 1500 j.m. oktokogu alfa, 1 fiolka z 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań, 1 przyrząd BAXJECT II

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podawać dożylnie, po rozpuszczeniu.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:
Nie stosować po upływie terminu ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres do 6 miesięcy.

Wyjęto z lodówki dnia:

Koniec sześciomiesięcznego okresu przechowywania w temperaturze pokojowej:

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Baxter AG
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

13. NUMER SERII

Lot:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

ADVATE 1500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

ADVATE 1500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Oktokog alfa
Do podawania iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.
Wyłącznie jako dawka jednorazowa.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1500 j.m. oktokogu alfa

6. INNE

Logo firmy Baxter

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Jałowa woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

Logo firmy Baxter

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ADVATE 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ADVATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się u pacjentów z hemofilią A w celu zapobiegania lub leczenia krwawień samoistnych lub związanych z zabiegiem chirurgicznym.

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADVATE

Nie należy stosować leku ADVATE

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ADVATE
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek ADVATE

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji

alergicznym takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jest się w ciąży lub karmi piersią. Lekarz zdecyduje czy ADVATE można będzie stosować podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje na temat pewnych składników leku ADVATE

Ten lek zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ADVATE

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, j.m.) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% normy)} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII

Jeżeli za pomocą leku ADVATE nie udaje się osiągnąć założonych poziomów czynnika VIII w osoczu lub nie udaje się odpowiednio opanować krwawienia, może to być wynikiem wytworzenia inhibitorów czynnika VIII. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Konieczne może być podanie wyższej dawki lub nawet zastosowanie innego produktu, by opanować krwawienie. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ADVATE aby opanować krwawienie.

Jak podaje się ADVATE

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

Stosowanie u dzieci

Podawanie ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów czynnika VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradenia się z lekarza.

W razie wątpliwości związanych z zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ADVATE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, jak podano poniżej:

- Bardzo częste: pojawiają się częściej niż u 1 osoby na 10
- Częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 100
- Niezbyt częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 1 000
- Rzadkie: pojawiają się u 1 do 10 osób na 10 000
- Bardzo rzadkie: pojawiają się rzadziej niż u 1 osoby na 10 000)
- O nieznanej częstości: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częste działania niepożądane

zawroty głowy, bóle głowy i gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane

świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zwiększenie zawartości enzymów wskazujących na zmianę czynności wątroby, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

Związane z zabiegiem chirurgicznym

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

Działania niepożądane o nieznanej częstotliwości

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych ulegnie nasileniu lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ADVATE

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ADVATE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezaużytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ADVATE

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 250 j.m. oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd leku ADVATE i zawartość opakowania

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń

Wytwórca

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wg poniższej tabeli:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Česká republika

BAXTER CZECH spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 1 71120 0

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania”
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

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

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU

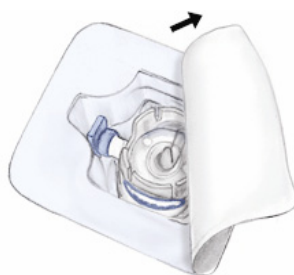
Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Instrukcja rekonstytucji

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



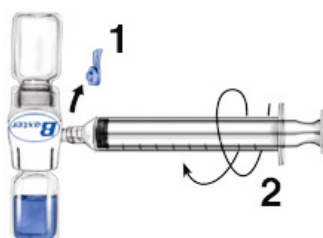
Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

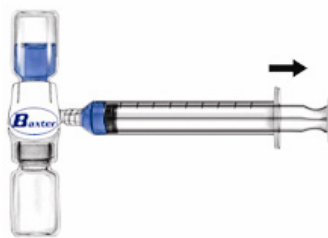
Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
 - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. NIE WPROWADZAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI. Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
 2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
 3. Odłączyć strzykawkę.
 4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
 5. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d



Rys. e



Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

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

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

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ADVATE 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ADVATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się u pacjentów z hemofilią A w celu zapobiegania lub leczenia krwawień samoistnych lub związanych z zabiegiem chirurgicznym.

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADVATE

Nie należy stosować leku ADVATE

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ADVATE
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek ADVATE

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji

alergicznym takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jest się w ciąży lub karmi piersią. Lekarz zadecyduje czy ADVATE można będzie stosować podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje na temat pewnych składników leku ADVATE

Ten lek zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ADVATE

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, j.m.) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% \text{ normy})} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII

Jeżeli za pomocą leku ADVATE nie udaje się osiągnąć założonych poziomów czynnika VIII w osoczu lub nie udaje się odpowiednio opanować krwawienia, może to być wynikiem wytworzenia inhibitorów czynnika VIII. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Konieczne może być podanie wyższej dawki lub nawet zastosowanie innego produktu, by opanować krwawienie. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ADVATE aby opanować krwawienie.

Jak podaje się ADVATE

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

Stosowanie u dzieci

Podawanie ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów czynnika VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez porady lekarza.

W razie wątpliwości związanych z zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ADVATE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, jak podano poniżej:

- Bardzo częste: pojawiają się częściej niż u 1 osoby na 10
- Częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 100
- Niezbyt częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 1 000
- Rzadkie: pojawiają się u 1 do 10 osób na 10 000
- Bardzo rzadkie: pojawiają się rzadziej niż u 1 osoby na 10 000)
- O nieznanej częstości: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częste działania niepożądane

zawroty głowy, bóle głowy i gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane

świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zwiększenie zawartości enzymów wskazujących na zmianę czynności wątroby, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

Związane z zabiegiem chirurgicznym

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

Działania niepożądane o nieznanej częstotliwości

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych ulegnie nasileniu lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ADVATE

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ADVATE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezaużytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ADVATE

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 500 j.m. oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd leku ADVATE i zawartość opakowania

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń

Wytwórca

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wg poniższej tabeli:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Česká republika

BAXTER CZECH spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 1 71120 0

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania”
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

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

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU

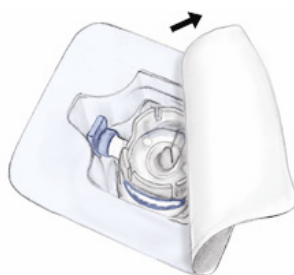
Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Instrukcja rekonstytucji

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



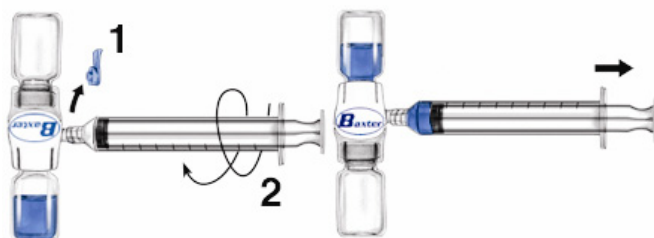
Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
 - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. NIE WPROWADZAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI. Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
 2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
 3. Odłączyć strzykawkę.
 4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
 5. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d



Rys. e

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

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

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

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ADVATE 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ADVATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się u pacjentów z hemofilią A w celu zapobiegania lub leczenia krwawień samoistnych lub związanych z zabiegiem chirurgicznym.

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADVATE

Nie należy stosować leku ADVATE

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ADVATE
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek ADVATE

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji

alergicznym takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jest się w ciąży lub karmi piersią. Lekarz zadecyduje czy ADVATE można będzie stosować podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje na temat pewnych składników leku ADVATE

Ten lek zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ADVATE

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, j.m.) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% \text{ normy})} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII

Jeżeli za pomocą leku ADVATE nie udaje się osiągnąć założonych poziomów czynnika VIII w osoczu lub nie udaje się odpowiednio opanować krwawienia, może to być wynikiem wytworzenia inhibitorów czynnika VIII. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Konieczne może być podanie wyższej dawki lub nawet zastosowanie innego produktu, by opanować krwawienie. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ADVATE aby opanować krwawienie.

Jak podaje się ADVATE

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

Stosowanie u dzieci

Podawanie ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów czynnika VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradenia się z lekarza.

W razie wątpliwości związanych z zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ADVATE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, jak podano poniżej:

- Bardzo częste: pojawiają się częściej niż u 1 osoby na 10
- Częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 100
- Niezbyt częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 1 000
- Rzadkie: pojawiają się u 1 do 10 osób na 10 000
- Bardzo rzadkie: pojawiają się rzadziej niż u 1 osoby na 10 000)
- O nieznanej częstości: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częste działania niepożądane

zawroty głowy, bóle głowy i gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane

świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zwiększenie zawartości enzymów wskazujących na zmianę czynności wątroby, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

Związane z zabiegiem chirurgicznym

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

Działania niepożądane o nieznanej częstotliwości

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych ulegnie nasileniu lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ADVATE

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ADVATE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezaużytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ADVATE

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 1000 j.m. oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd leku ADVATE i zawartość opakowania

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń

Wytwórca

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wg poniższej tabeli:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Česká republika

BAXTER CZECH spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 1 71120 0

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania”
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

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

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU

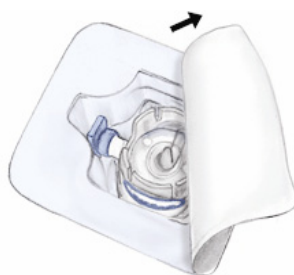
Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Instrukcja rekonstytucji

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

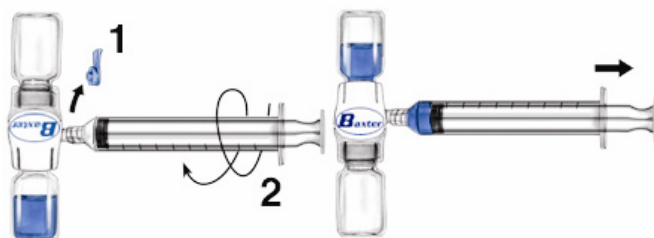
W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
 - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. NIE WPROWADZAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI. Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
 2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
 3. Odłączyć strzykawkę.
 4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
 5. Wszelkie pozostałości nieużytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d

Rys. e



Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

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

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

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ADVATE 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ADVATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się u pacjentów z hemofilią A w celu zapobiegania lub leczenia krwawień samoistnych lub związanych z zabiegiem chirurgicznym.

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADVATE

Nie należy stosować leku ADVATE

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ADVATE
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek ADVATE

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji

alergicznym takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jest się w ciąży lub karmi piersią. Lekarz zadecyduje czy ADVATE można będzie stosować podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje na temat pewnych składników leku ADVATE

Ten lek zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ADVATE

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, j.m.) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% normy)} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII

Jeżeli za pomocą leku ADVATE nie udaje się osiągnąć założonych poziomów czynnika VIII w osoczu lub nie udaje się odpowiednio opanować krwawienia, może to być wynikiem wytworzenia inhibitorów czynnika VIII. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Konieczne może być podanie wyższej dawki lub nawet zastosowanie innego produktu, by opanować krwawienie. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ADVATE aby opanować krwawienie.

Jak podaje się ADVATE

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

Stosowanie u dzieci

Podawanie ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów czynnika VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez porady lekarza.

W razie wątpliwości związanych z zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ADVATE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, jak podano poniżej:

- Bardzo częste: pojawiają się częściej niż u 1 osoby na 10
- Częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 100
- Niezbyt częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 1 000
- Rzadkie: pojawiają się u 1 do 10 osób na 10 000
- Bardzo rzadkie: pojawiają się rzadziej niż u 1 osoby na 10 000)
- O nieznanej częstości: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częste działania niepożądane

zawroty głowy, bóle głowy i gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane

świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zwiększenie zawartości enzymów wskazujących na zmianę czynności wątroby, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

Związane z zabiegiem chirurgicznym

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

Działania niepożądane o nieznanej częstotliwości

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych ulegnie nasileniu lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ADVATE

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ADVATE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezaużytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ADVATE

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 1500 j.m. oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd leku ADVATE i zawartość opakowania

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń

Wytwórca

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wg poniższej tabeli:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Česká republika

BAXTER CZECH spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 1 71120 0

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania”
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

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

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU

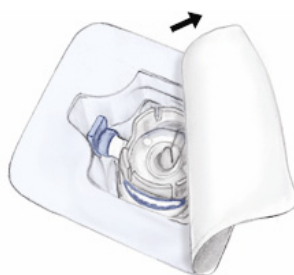
Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Instrukcja rekonstytucji

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

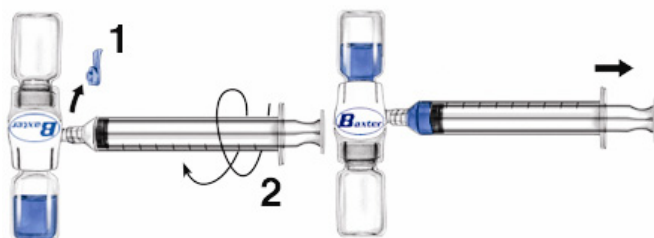
W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
 - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. **NIE WPROWADZAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
 2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
 3. Odłączyć strzykawkę.
 4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
 5. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d

Rys. e



Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

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

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

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ADVATE 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ADVATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się u pacjentów z hemofilią A w celu zapobiegania lub leczenia krwawień samoistnych lub związanych z zabiegiem chirurgicznym.

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADVATE

Nie należy stosować leku ADVATE

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ADVATE
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek ADVATE

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji

alergicznym takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jest się w ciąży lub karmi piersią. Lekarz zadecyduje czy ADVATE można będzie stosować podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje na temat pewnych składników leku ADVATE

Ten lek zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ADVATE

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, j.m.) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% \text{ normy})} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII

Jeżeli za pomocą leku ADVATE nie udaje się osiągnąć założonych poziomów czynnika VIII w osoczu lub nie udaje się odpowiednio opanować krwawienia, może to być wynikiem wytworzenia inhibitorów czynnika VIII. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Konieczne może być podanie wyższej dawki lub nawet zastosowanie innego produktu, by opanować krwawienie. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ADVATE aby opanować krwawienie.

Jak podaje się ADVATE

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

Stosowanie u dzieci

Podawanie ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów czynnika VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradenia się z lekarza.

W razie wątpliwości związanych z zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ADVATE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, jak podano poniżej:

- Bardzo częste: pojawiają się częściej niż u 1 osoby na 10
- Częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 100
- Niezbyt częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 1 000
- Rzadkie: pojawiają się u 1 do 10 osób na 10 000
- Bardzo rzadkie: pojawiają się rzadziej niż u 1 osoby na 10 000)
- O nieznanej częstości: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częste działania niepożądane

zawroty głowy, bóle głowy i gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane

świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zwiększenie zawartości enzymów wskazujących na zmianę czynności wątroby, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

Związane z zabiegiem chirurgicznym

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

Działania niepożądane o nieznanej częstotliwości

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych ulegnie nasileniu lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ADVATE

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ADVATE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezaużytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ADVATE

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 2000 j.m. oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd leku ADVATE i zawartość opakowania

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń

Wytwórca

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wg poniższej tabeli:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Česká republika

BAXTER CZECH spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 1 71120 0

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania”
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

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

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU

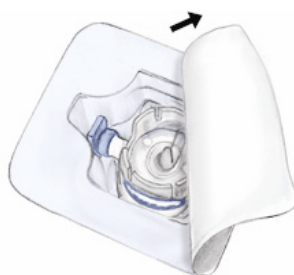
Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Instrukcja rekonstytucji

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



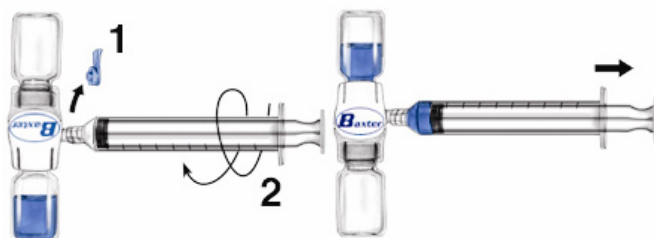
Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
 - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. NIE WPROWADZAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI. Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
 2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
 3. Odłączyć strzykawkę.
 4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
 5. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d



Rys. e

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

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

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

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ADVATE 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ADVATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się u pacjentów z hemofilią A w celu zapobiegania lub leczenia krwawień samoistnych lub związanych z zabiegiem chirurgicznym.

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADVATE

Nie należy stosować leku ADVATE

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ADVATE
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek ADVATE

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji

alergicznym takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jest się w ciąży lub karmi piersią. Lekarz zadecyduje czy ADVATE można będzie stosować podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje na temat pewnych składników leku ADVATE

Ten lek zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ADVATE

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, j.m.) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% \text{ normy})} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII

Jeżeli za pomocą leku ADVATE nie udaje się osiągnąć założonych poziomów czynnika VIII w osoczu lub nie udaje się odpowiednio opanować krwawienia, może to być wynikiem wytworzenia inhibitorów czynnika VIII. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Konieczne może być podanie wyższej dawki lub nawet zastosowanie innego produktu, by opanować krwawienie. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ADVATE aby opanować krwawienie.

Jak podaje się ADVATE

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

Stosowanie u dzieci

Podawanie ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów czynnika VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradenia się z lekarza.

W razie wątpliwości związanych z zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ADVATE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, jak podano poniżej:

- Bardzo częste: pojawiają się częściej niż u 1 osoby na 10
- Częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 100
- Niezbyt częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 1 000
- Rzadkie: pojawiają się u 1 do 10 osób na 10 000
- Bardzo rzadkie: pojawiają się rzadziej niż u 1 osoby na 10 000)
- O nieznanej częstości: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częste działania niepożądane

zawroty głowy, bóle głowy i gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane

świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zwiększenie zawartości enzymów wskazujących na zmianę czynności wątroby, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

Związane z zabiegiem chirurgicznym

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

Działania niepożądane o nieznanej częstotliwości

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych ulegnie nasileniu lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ADVATE

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ADVATE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niezaużytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ADVATE

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 3000 j.m. oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd leku ADVATE i zawartość opakowania

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń

Wytwórca

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wg poniższej tabeli:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Česká republika

BAXTER CZECH spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 1 71120 0

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania”
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

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

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU

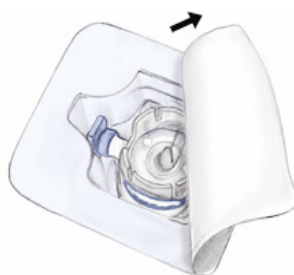
Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Instrukcja rekonstytucji

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

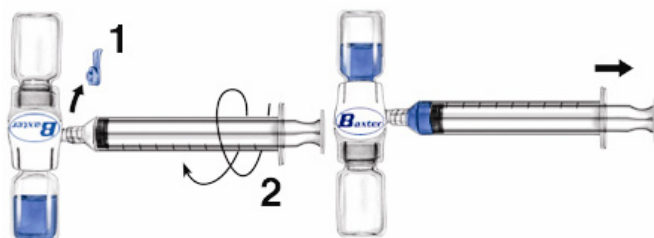
W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
 - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. **NIE WPROWADZAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
 2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
 3. Odłączyć strzykawkę.
 4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
 5. Wszelkie pozostałości nieużytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d

Rys. e



Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

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

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

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ADVATE 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ADVATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się u pacjentów z hemofilią A w celu zapobiegania lub leczenia krwawień samoistnych lub związanych z zabiegiem chirurgicznym.

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADVATE

Nie należy stosować leku ADVATE

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ADVATE
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek ADVATE

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji alergicznych takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe

samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jest się w ciąży lub karmi piersią. Lekarz zdecyduje czy ADVATE można będzie stosować podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje na temat pewnych składników leku ADVATE

Ten lek zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

Niewłaściwe podanie leku ADVATE

Należy unikać niewłaściwego podania (wlewu do tętnicy lub poza żyłę), ponieważ może to prowadzić do łagodnych, krótkotrwałych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak siniaki i rumień.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ADVATE

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, j.m.) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% normy)} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII

Jeżeli za pomocą leku ADVATE nie udaje się osiągnąć założonych poziomów czynnika VIII w osoczu lub nie udaje się odpowiednio opanować krwawienia, może to być wynikiem wytworzenia inhibitorów czynnika VIII. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Konieczne może być podanie wyższej dawki lub nawet zastosowanie innego produktu, by opanować krwawienie. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ADVATE aby opanować krwawienie.

Jak podaje się ADVATE

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

Stosowanie u dzieci

Podawanie ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów czynnika VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego. Lek dostępny jest w postaci z rozpuszczalnikiem 5 ml i 2ml. Jednakże nie udokumentowano zastosowania w postaci 2 ml u dzieci w wieku <2 lat.

Ze względu na zmniejszenie objętości infuzji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości ilość czasu na zatrzymanie infuzji dodatkowo się zmniejsza. Dlatego zaleca się ostrożność podczas infuzji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml, zwłaszcza u dzieci.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradzenia się z lekarza.

W razie wątpliwości związanych z zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ADVATE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, jak podano poniżej:

- Bardzo częste: pojawiają się częściej niż u 1 osoby na 10
- Częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 100
- Niezbyt częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 1 000
- Rzadkie: pojawiają się u 1 do 10 osób na 10 000
- Bardzo rzadkie: pojawiają się rzadziej niż u 1 osoby na 10 000)
- O nieznanej częstości: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częste działania niepożądane

zawroty głowy, bóle głowy i gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane

świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zwiększenie zawartości enzymów wskazujących na zmianę czynności wątroby, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

Związane z zabiegiem chirurgicznym

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

Działania niepożądane o nieznanej częstości

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych ulegnie nasileniu lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ADVATE

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ADVATE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ADVATE

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 250 j.m. oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd leku ADVATE i zawartość opakowania

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń

Wytwórca

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wg poniższej tabeli:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Česká republika

BAXTER CZECH spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania”
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 1 71120 0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

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

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU

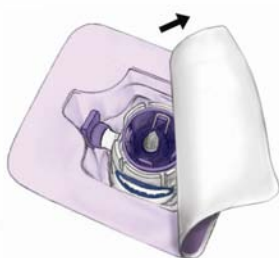
Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Instrukcja rekonstytucji

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



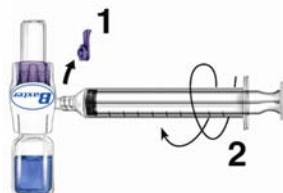
Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
 - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć fioletową nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. **NIE WPROWADZAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
 2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
 3. Odłączyć strzykawkę.
 4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
 5. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d



Rys. e



Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

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

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

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ADVATE 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ADVATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się u pacjentów z hemofilią A w celu zapobiegania lub leczenia krwawień samoistnych lub związanych z zabiegiem chirurgicznym.

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADVATE

Nie należy stosować leku ADVATE

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ADVATE
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek ADVATE

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji alergicznych takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe

samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jest się w ciąży lub karmi piersią. Lekarz zdecyduje czy ADVATE można będzie stosować podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje na temat pewnych składników leku ADVATE

Ten lek zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

Niewłaściwe podanie leku ADVATE

Należy unikać niewłaściwego podania (wlewu do tętnicy lub poza żyłę), ponieważ może to prowadzić do łagodnych, krótkotrwałych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak siniaki i rumień.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ADVATE

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, j.m.) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% normy)} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII

Jeżeli za pomocą leku ADVATE nie udaje się osiągnąć założonych poziomów czynnika VIII w osoczu lub nie udaje się odpowiednio opanować krwawienia, może to być wynikiem wytworzenia inhibitorów czynnika VIII. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Konieczne może być podanie wyższej dawki lub nawet zastosowanie innego produktu, by opanować krwawienie. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ADVATE aby opanować krwawienie.

Jak podaje się ADVATE

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

Stosowanie u dzieci

Podawanie ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów czynnika VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego. Lek dostępny jest w postaci z rozpuszczalnikiem 5 ml i 2ml. Jednakże nie udokumentowano zastosowania w postaci 2 ml u dzieci w wieku <2 lat.

Ze względu na zmniejszenie objętości infuzji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości ilość czasu na zatrzymanie infuzji dodatkowo się zmniejsza. Dlatego zaleca się ostrożność podczas infuzji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml, zwłaszcza u dzieci.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradzenia się z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych z zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ADVATE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, jak podano poniżej:

- Bardzo częste: pojawiają się częściej niż u 1 osoby na 10
- Częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 100
- Niezbyt częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 1 000
- Rzadkie: pojawiają się u 1 do 10 osób na 10 000
- Bardzo rzadkie: pojawiają się rzadziej niż u 1 osoby na 10 000)
- O nieznanej częstości: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częste działania niepożądane

zawroty głowy, bóle głowy i gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane

świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zwiększenie zawartości enzymów wskazujących na zmianę czynności wątroby, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

Związane z zabiegiem chirurgicznym

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

Działania niepożądane o nieznanej częstości

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych ulegnie nasileniu lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ADVATE

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ADVATE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ADVATE

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 500 j.m. oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd leku ADVATE i zawartość opakowania

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń

Wytwórca

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wg poniższej tabeli:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Česká republika

BAXTER CZECH spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania”
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 1 71120 0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

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

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU

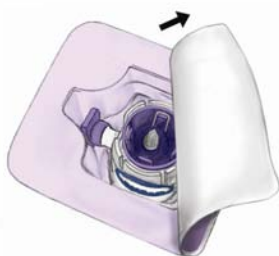
Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstrukcji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Instrukcja rekonstrukcji

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



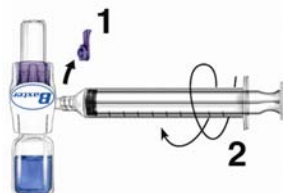
Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
 - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć fioletową nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. **NIE WPROWADZAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
 2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
 3. Odłączyć strzykawkę.
 4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
 5. Wszelkie pozostałości niez użytego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d



Rys. e



Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

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

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

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ADVATE 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ADVATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się u pacjentów z hemofilią A w celu zapobiegania lub leczenia krwawień samoistnych lub związanych z zabiegiem chirurgicznym.

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADVATE

Nie należy stosować leku ADVATE

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ADVATE
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek ADVATE

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji alergicznych takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe

samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jest się w ciąży lub karmi piersią. Lekarz zadecyduje czy ADVATE można będzie stosować podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje na temat pewnych składników leku ADVATE

Ten lek zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

Niewłaściwe podanie leku ADVATE

Należy unikać niewłaściwego podania (wlewu do tętnicy lub poza żyłę), ponieważ może to prowadzić do łagodnych, krótkotrwałych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak siniaki i rumień.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ADVATE

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, j.m.) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% normy)} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII

Jeżeli za pomocą leku ADVATE nie udaje się osiągnąć założonych poziomów czynnika VIII w osoczu lub nie udaje się odpowiednio opanować krwawienia, może to być wynikiem wytworzenia inhibitorów czynnika VIII. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Konieczne może być podanie wyższej dawki lub nawet zastosowanie innego produktu, by opanować krwawienie. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ADVATE aby opanować krwawienie.

Jak podaje się ADVATE

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

Stosowanie u dzieci

Podawanie ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów czynnika VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego. Lek dostępny jest w postaci z rozpuszczalnikiem 5 ml i 2ml. Jednakże nie udokumentowano zastosowania w postaci 2 ml u dzieci w wieku <2 lat.

Ze względu na zmniejszenie objętości infuzji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości ilość czasu na zatrzymanie infuzji dodatkowo się zmniejsza. Dlatego zaleca się ostrożność podczas infuzji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml, zwłaszcza u dzieci.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradzenia się z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych z zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ADVATE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, jak podano poniżej:

- Bardzo częste: pojawiają się częściej niż u 1 osoby na 10
- Częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 100
- Niezbyt częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 1 000
- Rzadkie: pojawiają się u 1 do 10 osób na 10 000
- Bardzo rzadkie: pojawiają się rzadziej niż u 1 osoby na 10 000)
- O nieznanej częstości: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częste działania niepożądane

zawroty głowy, bóle głowy i gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane

świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zwiększenie zawartości enzymów wskazujących na zmianę czynności wątroby, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

Związane z zabiegiem chirurgicznym

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

Działania niepożądane o nieznanej częstości

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych ulegnie nasileniu lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ADVATE

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ADVATE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ADVATE

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 1000 j.m. oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd leku ADVATE i zawartość opakowania

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń

Wytwórca

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wg poniższej tabeli:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Česká republika

BAXTER CZECH spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania”
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 1 71120 0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

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

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU

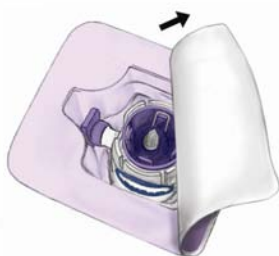
Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Instrukcja rekonstytucji

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



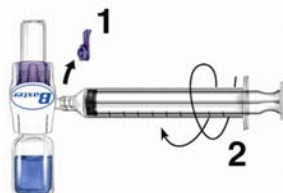
Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
 - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć fioletową nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. **NIE WPROWADZAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
 2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
 3. Odłączyć strzykawkę.
 4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
 5. Wszelkie pozostałości niezucyżtego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d



Rys. e



Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

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

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

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

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

ADVATE 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Oktokog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek ADVATE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADVATE
3. Jak stosować lek ADVATE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADVATE
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ADVATE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

ADVATE zawiera substancję czynną oktokog alfa, ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA. Czynnik VIII jest niezbędny do tworzenia skrzepów krwi i hamowania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) czynnika tego brakuje lub nie działa on prawidłowo.

ADVATE stosuje się u pacjentów z hemofilią A w celu zapobiegania lub leczenia krwawień samoistnych lub związanych z zabiegiem chirurgicznym.

Lek ADVATE jest wytwarzany bez dodatku jakichkolwiek białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADVATE

Nie należy stosować leku ADVATE

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników leku ADVATE
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na białko myszy lub chomika

Jeśli brak pewności co do powyższego, należy zwrócić się do lekarza.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek ADVATE

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent był wcześniej leczony produktami z czynnikiem VIII, zwłaszcza jeśli doszło do wytworzenia inhibitorów, gdyż istnieje zwiększone ryzyko, że zdarzy się to ponownie. Inhibitory to przeciwciała blokujące skierowane przeciwko czynnikowi VIII, które obniżają skuteczność leku ADVATE w przeciwdziałaniu i opanowywaniu krwawień. Wytwarzanie inhibitorów jest znanym powikłaniem w leczeniu hemofilii A. W przypadku, gdy nie udaje się opanować krwawienia za pomocą leku ADVATE, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADVATE. Należy zwracać uwagę na wczesne objawy reakcji alergicznych takie jak: wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ogólne złe

samopoczucie oraz zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, w którym dodatkowo mogą występować silne zawroty głowy, utrata przytomności i krańcowo nasilone trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Objawy ciężkie włącznie z utrudnionym oddychaniem i (prawie) omdleniem wymagają niezwłocznie postępowania jak w nagłych wypadkach.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jest się w ciąży lub karmi piersią. Lekarz zadecyduje czy ADVATE można będzie stosować podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje na temat pewnych składników leku ADVATE

Ten lek zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

Niewłaściwe podanie leku ADVATE

Należy unikać niewłaściwego podania (wlewu do tętnicy lub poza żyłę), ponieważ może to prowadzić do łagodnych, krótkotrwałych reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak siniaki i rumień.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ADVATE

Podawanie leku ADVATE rozpocznie lekarz posiadający doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz wyliczy indywidualną dawkę leku ADVATE (w jednostkach międzynarodowych, j.m.) zależnie od stanu pacjenta i jego masy ciała oraz od tego, czy lek zastosowany będzie do zapobiegania czy leczenia krwawień. Częstość podawania będzie zależeć od skuteczności leku ADVATE u danego pacjenta. Zazwyczaj terapię zastępczą z użyciem leku ADVATE stosuje się przez całe życie.

Zapobieganie krwawieniom

Zazwyczaj stosowana dawka oktokogu alfa wynosi pomiędzy 20 a 40 j.m. na kilogram masy ciała, podawane co 2 do 3 dni. Jednakże w niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, mogą być niezbędne częstsze wstrzyknięcia lub wyższe dawki.

Leczenie krwawień

Dawka oktokogu alfa jest obliczana z uwzględnieniem masy ciała pacjenta i poziomu czynnika VIII, który ma zostać osiągnięty. Docelowe poziomy czynnika VIII będą zależeć od ciężkości i miejsca krwawienia.

$$\text{Dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost czynnika VIII (\% normy)} \times 0,5$$

Jeżeli odnosi się wrażenie, że skutek działania leku ADVATE jest niedostateczny, należy powiedzieć o tym z lekarzowi.

Aby upewnić się, że poziomy czynnika VIII są wystarczające, lekarz będzie przeprowadzać odpowiednie badania laboratoryjne. Ma to szczególne znaczenie przy poważnych zabiegach chirurgicznych.

Pacjenci wytwarzający inhibitory czynnika VIII

Jeżeli za pomocą leku ADVATE nie udaje się osiągnąć założonych poziomów czynnika VIII w osoczu lub nie udaje się odpowiednio opanować krwawienia, może to być wynikiem wytworzenia inhibitorów czynnika VIII. Zostanie to sprawdzone przez lekarza. Konieczne może być podanie wyższej dawki lub nawet zastosowanie innego produktu, by opanować krwawienie. Bez porozumienia z lekarzem nie wolno zwiększać całkowitej dawki leku ADVATE aby opanować krwawienie.

Jak podaje się ADVATE

Lek ADVATE zazwyczaj jest wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Wstrzyknięcie leku ADVATE może także wykonać pacjent lub inna osoba, ale tylko po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowe instrukcje dotyczące samodzielnego podawania zamieszczone są na końcu ulotki.

Stosowanie u dzieci

Podawanie ADVATE u dzieci (dożylnie) nie różni się od podawania u dorosłych. W celu umożliwienia częstych wlewów produktów czynnika VIII, może być konieczne zastosowanie przyrządu do centralnego dostępu żylnego. Lek dostępny jest w postaci z rozpuszczalnikiem 5 ml i 2ml. Jednakże nie udokumentowano zastosowania w postaci 2 ml u dzieci w wieku <2 lat.

Ze względu na zmniejszenie objętości infuzji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości ilość czasu na zatrzymanie infuzji dodatkowo się zmniejsza. Dlatego zaleca się ostrożność podczas infuzji leku ADVATE odtworzonego w 2 ml, zwłaszcza u dzieci.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku ADVATE

Zawsze należy stosować ADVATE dokładnie według wskazań lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia większej dawki leku ADVATE niż zalecona, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku pominięcia dawki leku ADVATE

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy wstrzyknąć kolejną wyznaczoną dawkę i kontynuować leczenie według zaleceń lekarza.

W przypadku zaprzestania stosowania leku ADVATE

Nie należy przerywać stosowania leku ADVATE bez poradzenia się z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych z zastosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, ADVATE może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Jeśli wystąpi **ciężka, nagła reakcja alergiczna** (anafilaktyczna), należy **natychmiast przerwać wstrzyknięcie**. Należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących wczesnych objawów reakcji alergicznej (nadwrażliwości):

- wysypka, pokrzywka, bąble pokrzywkowe, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności w oddychaniu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i (prawie) omdlenia, wymagają niezwłocznego postępowania jak w nagłych wypadkach.

Działania niepożądane mogą występować z określoną częstością, jak podano poniżej:

- Bardzo częste: pojawiają się częściej niż u 1 osoby na 10
- Częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 100
- Niezbyt częste: pojawiają się u 1 do 10 osób na 1 000
- Rzadkie: pojawiają się u 1 do 10 osób na 10 000
- Bardzo rzadkie: pojawiają się rzadziej niż u 1 osoby na 10 000)
- O nieznanej częstości: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Częste działania niepożądane

zawroty głowy, bóle głowy i gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane

świąd, wzmożona potliwość, dziwny smak w ustach, napadowe zaczerwienienia twarzy, migreny, upośledzenie pamięci, dreszcze, biegunka, nudności, wymioty, duszność, ból gardła, zapalenie krtani, zapalenie naczyń chłonnych, białe zabarwienie skóry, zapalenie oczu, wysypki, nadmierna potliwość, opuchnięcia stóp i nóg, zwiększenie zawartości enzymów wskazujących na zmianę czynności wątroby, zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych i ból w nadbrzuszu lub dolnej części klatki piersiowej.

Związane z zabiegiem chirurgicznym

zakażenia związane z cewnikiem, obniżenie liczby czerwonych krwinek we krwi, obrzęk kończyn i stawów, wydłużone krwawienie po usunięciu drenu, obniżenie poziomu czynnika VIII oraz siniak pooperacyjny.

Związane z przyrządem do centralnego dostępu żylnego

Zakażenia związane z cewnikiem, zakażenia układowe oraz miejscowe skrzepy krwi w miejscu zastosowania cewnika.

Działania niepożądane o nieznanej częstości

Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (reakcje anafilaktyczne) oraz inne reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zaburzenia ogólne (zmęczenie, brak energii).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych ulegnie nasileniu lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ADVATE

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku ADVATE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25 °C) przez pojedynczy okres nie przekraczający 6 miesięcy. Należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym datę rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu przechowywania w temperaturze pokojowej produkt nie może być ponownie przechowywany w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w pudełku.

Ten produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt należy zużyć natychmiast po całkowitym rozpuszczeniu się proszku.

Roztworu po rozpuszczeniu nie należy przechowywać w lodówce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek ADVATE

- Aktywną substancją jest oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 1500 j.m. oktokogu alfa.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu chlorek, histydyna, trehaloza, wapnia chlorek, trometamol, polisorbat 80 i glutation (zredukowany).

Fiolka z rozpuszczalnikiem: 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Wygląd leku ADVATE i zawartość opakowania

ADVATE to kruchy proszek w kolorze białym lub zbliżonym do białego.

Po rekonstytucji roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera również przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń

Wytwórca

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji o tym leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego wg poniższej tabeli:

België/Belgique/Belgien

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Luxembourg/Luxemburg

Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

България

Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Magyarország

Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Česká republika

BAXTER CZECH spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.I.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Lietuva

UAB „Baxter Lithuania”
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 1 71120 0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

Data zatwierdzenia ulotki:

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

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA I PODAWANIA LEKU

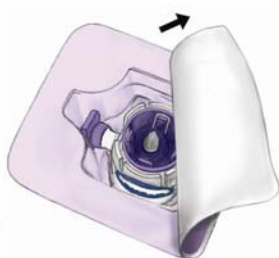
Podczas przygotowywania roztworu do użycia i podawania wymaga się stosowania techniki aseptycznej.

Do przygotowania i podawania roztworu należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i przyrządu do rekonstytucji roztworu, znajdujących się w każdym opakowaniu ADVATE. Leku ADVATE nie wolno mieszać z innymi lekami ani rozpuszczalnikami.

Instrukcja rekonstytucji

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

Rys. a



Rys. b



Rys. c



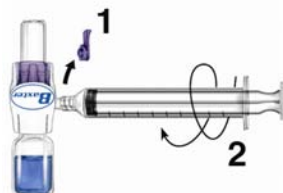
Instrukcja wykonywania wstrzyknięcia

W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.

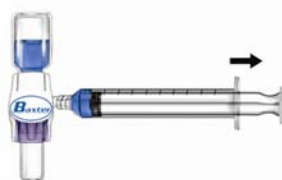
Ważna uwaga:

- Bez specjalnego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę nie należy próbować wykonywać wstrzyknięcia.
 - Przed podaniem przygotowanego roztworu należy sprawdzić czy nie ma w nim nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i czy nie nastąpiła zmiana barwy (roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od stałych cząstek). Nie stosować leku ADVATE jeżeli roztwór nie jest w pełni przezroczysty lub nie nastąpiło całkowite rozpuszczenie.
1. Zdjąć fioletową nakrętkę z przyrządu BAXJECT II. **NIE WPROWADZAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II (Rys. d).
 2. Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka (Rys. e).
 3. Odłączyć strzykawkę.
 4. Połączyć igłę motylkową ze strzykawką i wstrzyknąć rekonstruowany roztwór do żyły. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).
 5. Wszelkie pozostałości niez użyt ego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rys. d



Rys. e



Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Leczenie doraźne

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

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

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