

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 50 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4 520-11 300 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensat protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

#### Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO-standarden for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i IE (i forhold til den internationale standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

### Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1 Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb		
Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmarthrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtræk.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal indgives, og hyppigheden for gentagne injektioner. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med plasma faktor VIII-aktivitetsanalyse ufravigelig. Individuelle patienter kan variere i deres respons på faktor VIII, og således opnå forskellige niveauer af *in vivo* bedring samt udvise forskellige halveringstider.

### *Profylakse*

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

### *Pædiatrisk population*

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

### Administration

ADVATE bør indgives via intravenøs vej. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

Efter tilberedning er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for muse- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

### Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Kateter-relaterede komplikationer under behandling

Hvis der kræves adgang via centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

#### Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

##### Sodium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maksimalt dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

#### Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med ADVATE.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ADVATE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering. Skemaet følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ , almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) <sup>d</sup> Meget almindelig (PUPs) <sup>d</sup>
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed <sup>c</sup>	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelseskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke kendt

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke kendt
	Utilpashed	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau <sup>b</sup>	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på procedurestedet	Ikke almindelig

- Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418).
- Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.
- Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

##### Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

##### Pædiatrisk population

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.  
ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein der er biologisk ekvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i plasma.

Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Ved infusion til en hæmofili patient binder octocog alfa sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelerer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII-aktivitet og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauer af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenser.

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på  $72 \pm 6$  timer,  $n = 23$ ) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver  $48 \pm 6$  timer,  $n = 30$ ). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII  $\geq 1$  % i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII  $\leq 2$  %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII  $< 1$  % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til  $< 2$  år gamle), børn (2 til  $< 5$  år gamle), større børn (5 til  $< 12$  år gamle), unge (12 til  $< 18$  år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.



<b>Tabel 3</b> Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved baseline)					
<b>Parameter (middel ± standardafvigelse)</b>	<b>Spædbørn (n=5)</b>	<b>Børn (n=30)</b>	<b>Større børn (n=18)</b>	<b>Unge (n=33)</b>	<b>Voksne (n=109)</b>
Total AUC (IE*·t/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C <sub>max</sub> (IE/dl pr. IE/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halveringstid (t)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimal plasmakonzentration efter infusion (IE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mean residence time (t)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distributionsvolumen ved steady state (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*t)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Beregnet som (C<sub>max</sub> - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C<sub>max</sub> er den maksimale faktor VIII-konzentration efter infusion.

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid (t<sub>1/2</sub>) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Pulver

Mannitol  
Natriumchlorid  
Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid  
Trometamol  
Polysorbat 80  
Glutathion (reduceret)

#### Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

## 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## 6.3 Opbevaringstid

To år.

### Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6-månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 5 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 5 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglet blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 5 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution).

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet.

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarvning.

Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

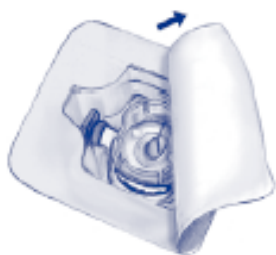
- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.
- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

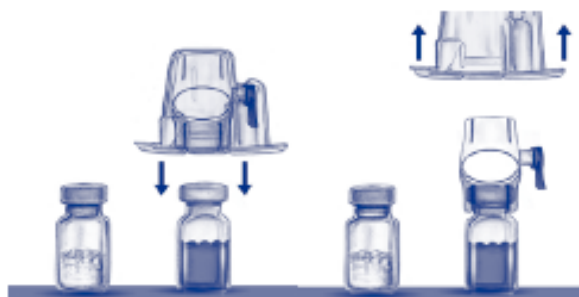
- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
- Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
- Anvend aseptisk teknik

1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. a**



**Fig. b**

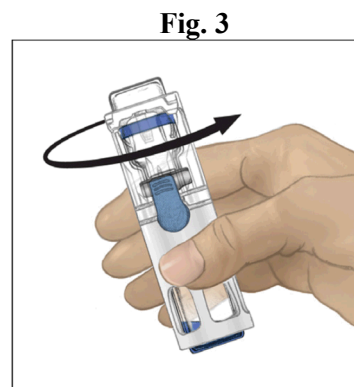
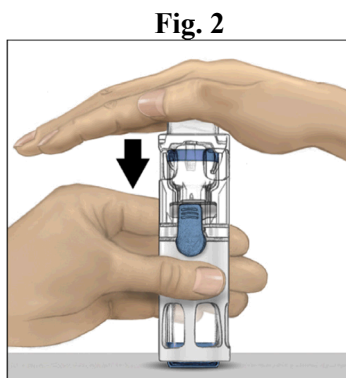
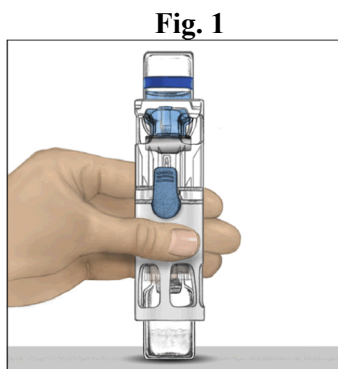


**Fig. c**



#### Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
  4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
  5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet, før overførslen er helt afsluttet.
  6. Kontroller, at solvensen er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



### Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske, præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004  
 Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 100 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4 520-11 300 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensat protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

#### Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO-standarden for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i IE (i forhold til den internationale standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

### Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1 Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb		
Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmarthrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtræk.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal indgives, og hyppigheden for gentagne injektioner. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med plasma faktor VIII-aktivitetsanalyse ufravigelig. Individuelle patienter kan variere i deres respons på faktor VIII, og således opnå forskellige niveauer af *in vivo* bedring samt udvise forskellige halveringstider.

### *Profylakse*

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

### *Pædiatrisk population*

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

### Administration

ADVATE bør indgives via intravenøs vej. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

Efter tilberedning er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for muse- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

### Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.



Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Kateter-relaterede komplikationer under behandling

Hvis der kræves adgang via centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

#### Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

##### Sodium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maksimalt dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

#### *Pædiatrisk population*

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med ADVATE.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ADVATE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber.

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering. Skemaet følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ , almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) <sup>d</sup> Meget almindelig (PUPs) <sup>d</sup>
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed <sup>c</sup>	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelseskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke kendt

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke kendt
	Utilpashed	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau <sup>b</sup>	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på procedurestedet	Ikke almindelig

- Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418).
- Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.
- Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

##### Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

##### Pædiatrisk population

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.  
ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein der er biologisk ekvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i plasma.

Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylemasse på 280 kD. Ved infusion til en hæmofili patient binder octocog alfa sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelerer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII-aktivitet og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauer af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenser.

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på  $72 \pm 6$  timer,  $n = 23$ ) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver  $48 \pm 6$  timer,  $n = 30$ ). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII  $\geq 1$  % i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII  $\leq 2$  %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII  $< 1$  % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til  $< 2$  år gamle), børn (2 til  $< 5$  år gamle), større børn (5 til  $< 12$  år gamle), unge (12 til  $< 18$  år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.

<b>Tabel 3</b> Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved baseline)					
<b>Parameter (middel ± standardafvigelse)</b>	<b>Spædbørn (n=5)</b>	<b>Børn (n=30)</b>	<b>Større børn (n=18)</b>	<b>Unge (n=33)</b>	<b>Voksne (n=109)</b>
Total AUC (IE*·t/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C <sub>max</sub> (IE/dl pr. IE/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halveringstid (t)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimal plasmakonzentration efter infusion (IE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mean residence time (t)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distributionsvolumen ved steady state (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*t)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Beregnet som (C<sub>max</sub> - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C<sub>max</sub> er den maksimale faktor VIII-konzentration efter infusion.

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid (t<sub>1/2</sub>) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Pulver

Mannitol  
Natriumchlorid  
Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid  
Trometamol  
Polysorbat 80  
Glutathion (reduceret)

#### Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

## 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## 6.3 Opbevaringstid

To år.

### Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6 månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 5 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 5 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglede blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 5 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution).

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarvning.

Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

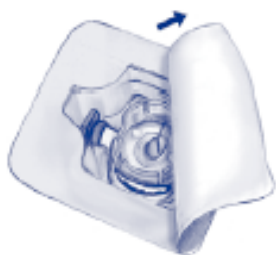
- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.
- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

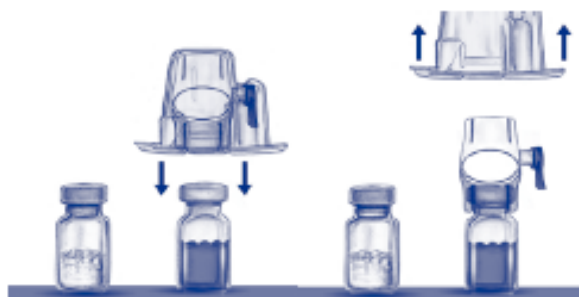
- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
- Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
- Anvend aseptisk teknik

1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. a**



**Fig. b**

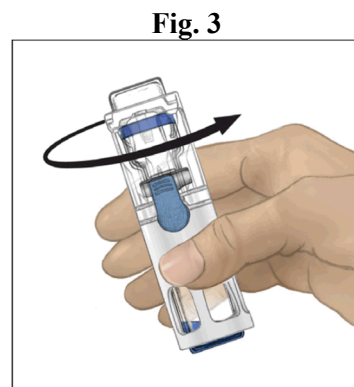
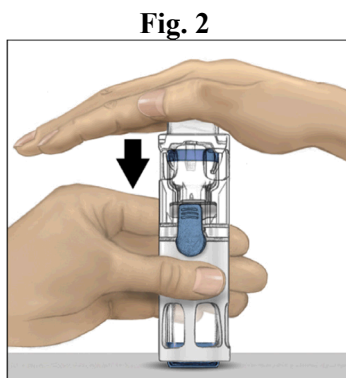
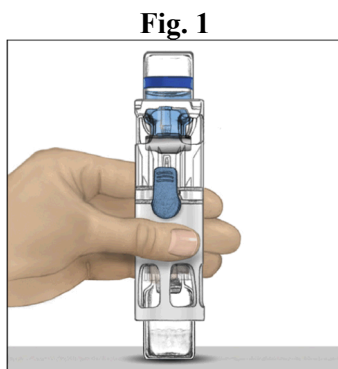


**Fig. c**



#### Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
  4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
  5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
  6. Kontroller, at solvensen er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal injektionsvæsken opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



### Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004  
Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**



Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 200 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4 520-11 300 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensat protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

#### Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO-standarden for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i IE (i forhold til den internationale standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

### Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1 Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb		
Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmarthrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtræk.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formlen.

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal indgives, og hyppigheden for gentagne injektioner. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med plasma faktor VIII-aktivitetsanalyse ufravigelig. Individuelle patienter kan variere i deres respons på faktor VIII, og således opnå forskellige niveauer af *in vivo* bedring samt udvise forskellige halveringstider.

### *Profylakse*

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

### *Pædiatrisk population*

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

### Administration

ADVATE bør indgives via intravenøs vej. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

Efter tilberedning er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for muse- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

### Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Kateter-relaterede komplikationer under behandling

Hvis der kræves adgang via centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

#### Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

##### Sodium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maksimalt dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

#### Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med ADVATE.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ADVATE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber.

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering. Skemaet følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ , almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) <sup>d</sup> Meget almindelig (PUPs) <sup>d</sup>
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed <sup>c</sup>	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelseskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke kendt

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke kendt
	Utilpashed	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau <sup>b</sup>	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på procedurestedet	Ikke almindelig

- Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418).
- Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.
- Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

##### Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

##### Pædiatrisk population

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.  
ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein der er biologisk ekvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i plasma.

Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylemasse på 280 kD. Ved infusion til en hæmofili patient binder octocog alfa sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelerer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII-aktivitet og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauer af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenser.

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på  $72 \pm 6$  timer,  $n = 23$ ) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver  $48 \pm 6$  timer,  $n = 30$ ). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII  $\geq 1$  % i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII  $\leq 2$  %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII  $< 1$  % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til  $< 2$  år gamle), børn (2 til  $< 5$  år gamle), større børn (5 til  $< 12$  år gamle), unge (12 til  $< 18$  år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.



<b>Tabel 3</b> Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved baseline)					
<b>Parameter (middel ± standardafvigelse)</b>	<b>Spædbørn (n=5)</b>	<b>Børn (n=30)</b>	<b>Større børn (n=18)</b>	<b>Unge (n=33)</b>	<b>Voksne (n=109)</b>
Total AUC (IE*·t/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C <sub>max</sub> (IE/dl pr. IE/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halveringstid (t)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimal plasmakonzentration efter infusion (IE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mean residence time (t)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distributionsvolumen ved steady state (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*t)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Beregnet som (C<sub>max</sub> - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C<sub>max</sub> er den maksimale faktor VIII-konzentration efter infusion.

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid (t<sub>1/2</sub>) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Pulver

Mannitol  
Natriumchlorid  
Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid  
Trometamol  
Polysorbat 80  
Glutathion (reduceret)

#### Solvens

Sterilt vand til injektionssvæsker

## 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## 6.3 Opbevaringstid

To år.

### Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6 månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 5 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 5 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglede blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 5 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution)

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarvning.

Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

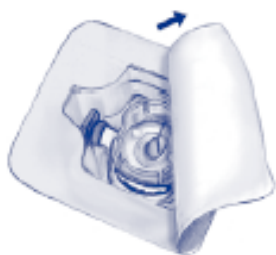
- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.
- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

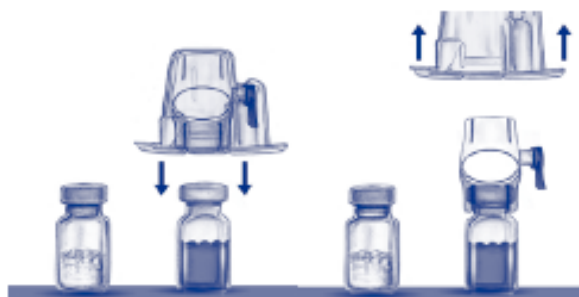
- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
- Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
- Anvend aseptisk teknik

1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. a**



**Fig. b**

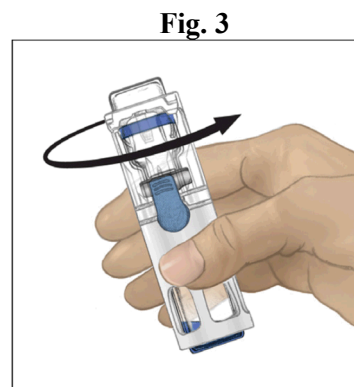
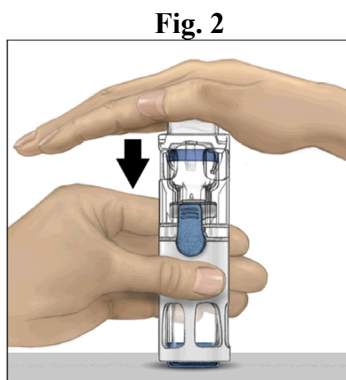
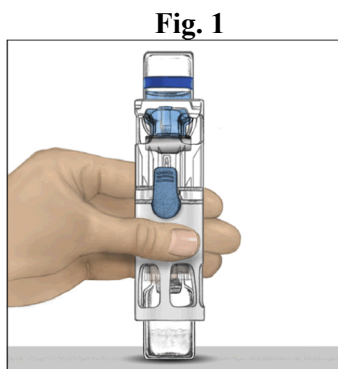


**Fig. c**



#### Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
  4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
  5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
  6. Kontroller, at solvensen er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



### Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004  
Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 300 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4 520-11 300 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensed protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

#### Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO-standarden for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i IE (i forhold til den internationale standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

### Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1 Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb		
Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmarthrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtræk.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal indgives, og hyppigheden for gentagne injektioner. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med plasma faktor VIII-aktivitetsanalyse ufravigelig. Individuelle patienter kan variere i deres respons på faktor VIII, og således opnå forskellige niveauer af *in vivo* bedring samt udvise forskellige halveringstider.

### *Profylakse*

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

### *Pædiatrisk population*

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

### Administration

ADVATE bør indgives via intravenøs vej. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

Efter tilberedning er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for muse- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

### Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.



Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Kateter-relaterede komplikationer under behandling

Hvis der kræves adgang via centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

#### Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

##### Sodium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maksimalt dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

#### Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med ADVATE.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ADVATE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber.

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering. Skemaet følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ , almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) <sup>d</sup> Meget almindelig (PUPs) <sup>d</sup>
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed <sup>c</sup>	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelseskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke kendt

<b>Skema 2</b> Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke kendt
	Utilpashed	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau <sup>b</sup>	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på procedurestedet	Ikke almindelig

- Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418).
- Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.
- Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

##### Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

##### Pædiatrisk population

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.  
ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein der er biologisk ekvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i plasma.

Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylemasse på 280 kD. Ved infusion til en hæmofili patient binder octocog alfa sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelerer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII-aktivitet og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauer af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenser.

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på  $72 \pm 6$  timer,  $n = 23$ ) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver  $48 \pm 6$  timer,  $n = 30$ ). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII  $\geq 1\%$  i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII  $\leq 2\%$ ). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII  $< 1\%$  ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til  $< 2$  år gamle), børn (2 til  $< 5$  år gamle), større børn (5 til  $< 12$  år gamle),

unge (12 til <18 år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.

<b>Tabel 3</b> Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved baseline)					
<b>Parameter (middel ± standardafvigelse)</b>	<b>Spædbørn (n=5)</b>	<b>Børn (n=30)</b>	<b>Større børn (n=18)</b>	<b>Unge (n=33)</b>	<b>Voksne (n=109)</b>
Total AUC (IE*·t/dl)	1362,1 ± 311 ,8	1180,0 ± 432 ,7	1506,6 ± 530 ,0	1317,1 ± 438 ,6	1538,5 ± 519 ,1
Korrigeret trinvis bedring ved C <sub>max</sub> (IE/dl pr. IE/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halveringstid (t)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimal plasmakonzentratio n efter infusion (IE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mean residence time (t)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distributionsvolum en ved steady state (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*t)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Beregnet som (C<sub>max</sub> - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C<sub>max</sub> er den maksimale faktor VIII-koncentration efter infusion.

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid (t<sub>1/2</sub>) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

#### Pulver

Mannitol  
Natriumchlorid  
Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid  
Trometamol  
Polysorbat 80  
Glutathion (reduceret)

#### Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

## 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## 6.3 Opbevaringstid

To år.

### Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6 månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 5 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 5 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglede blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 5 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution)

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarvning.

Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

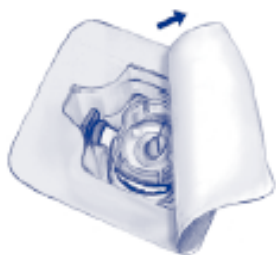
- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.
- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

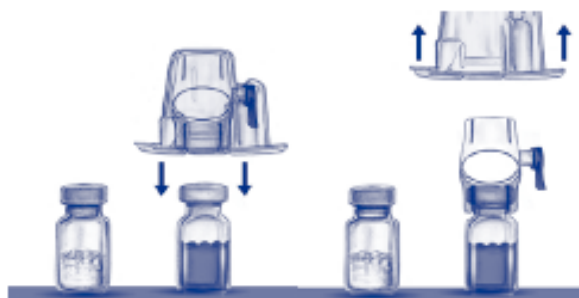
- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
- Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.

- Anvend aseptisk teknik
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
  4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
  5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
  6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
  7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuummeth vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
  8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. a**



**Fig. b**



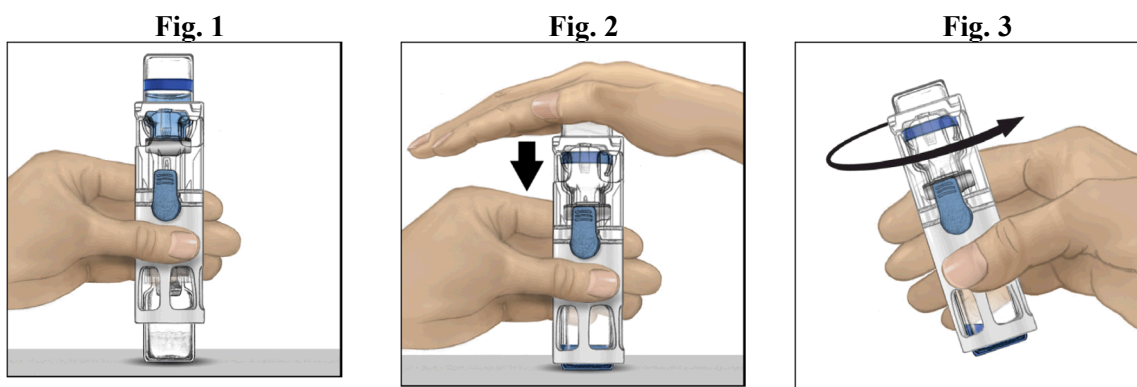
**Fig. c**



#### Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
  4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
  5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
  6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre

end 1 minut). Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



### Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske, præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004  
Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013



## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder nominelt 2000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 400 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4 520-11 300 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensed protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

#### Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO-standarden for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i IE (i forhold til den internationale standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

### Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1 Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb		
Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmarthrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtræk.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal indgives, og hyppigheden for gentagne injektioner. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med plasma faktor VIII-aktivitetsanalyse ufravigelig. Individuelle patienter kan variere i deres respons på faktor VIII, og således opnå forskellige niveauer af *in vivo* bedring samt udvise forskellige halveringstider.

### *Profylakse*

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

### *Pædiatrisk population*

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

### Administration

ADVATE bør indgives via intravenøs vej. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

Efter tilberedning er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for muse- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

### Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Kateter-relaterede komplikationer under behandling

Hvis der kræves adgang via centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

#### Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

##### Sodium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maksimalt dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

#### Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med ADVATE.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ADVATE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber.

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering. Skemaet følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ , almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) <sup>d</sup> Meget almindelig (PUPs) <sup>d</sup>
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed <sup>c</sup>	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelseskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke kendt

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke kendt
	Utilpashed	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau <sup>b</sup>	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på procedurestedet	Ikke almindelig

- Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418).
- Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.
- Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

##### Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

##### Pædiatrisk population

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.

ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein der er biologisk ekvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i plasma.

Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekyllemasse på 280 kD. Ved infusion til en hæmofili patient binder octocog alfa sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelerer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII-aktivitet og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauer af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenser.

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på  $72 \pm 6$  timer,  $n = 23$ ) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver  $48 \pm 6$  timer,  $n = 30$ ). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII  $\geq 1$  % i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII  $\leq 2$  %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII  $< 1$  % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til  $< 2$  år gamle), børn (2 til  $< 5$  år gamle), større børn (5 til  $< 12$  år gamle), unge (12 til  $< 18$  år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.



<b>Tabel 3</b> Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved baseline)					
<b>Parameter (middel ± standardafvigelse)</b>	<b>Spædbørn (n=5)</b>	<b>Børn (n=30)</b>	<b>Større børn (n=18)</b>	<b>Unge (n=33)</b>	<b>Voksne (n=109)</b>
Total AUC (IE*·t/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C <sub>max</sub> (IE/dl pr. IE/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halveringstid (t)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimal plasmakonzentratio n efter infusion (IE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mean residence time (t)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distributionsvolum en ved steady state (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*t)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Beregnet som (C<sub>max</sub> - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C<sub>max</sub> er den maksimale faktor VIII-koncentration efter infusion.

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid (t<sub>1/2</sub>) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Pulver

Mannitol  
Natriumchlorid  
Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid  
Trometamol  
Polysorbat 80  
Glutathion (reduceret)

#### Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

## 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## 6.3 Opbevaringstid

To år.

### Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6 månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 5 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 5 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglet blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 5 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution).

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet.

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarvning.

Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

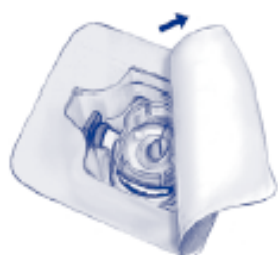
- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.
- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

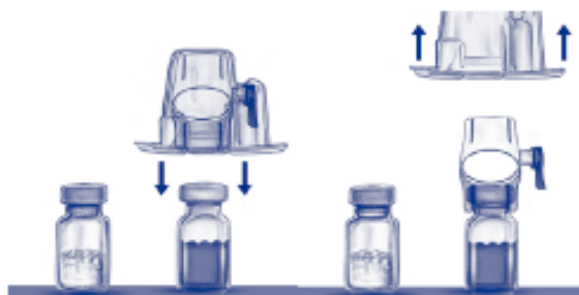
- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
- Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
- Anvend aseptisk teknik

1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. a**



**Fig. b**



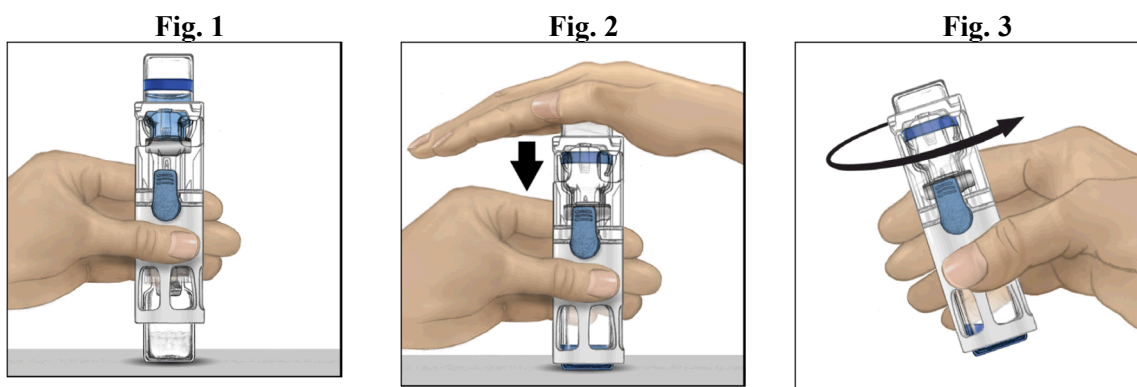
**Fig. c**



#### Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
  4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
  5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
  6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre

end 1 minut). Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



### Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004  
Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder nominelt 3000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 600 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4 520-11 300 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensat protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

#### Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO-standarden for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i IE (i forhold til den internationale standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

### Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1 Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb		
Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmarthrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtræk.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formlen.

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal indgives, og hyppigheden for gentagne injektioner. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med plasma faktor VIII-aktivitetsanalyse ufravigelig. Individuelle patienter kan variere i deres respons på faktor VIII, og således opnå forskellige niveauer af *in vivo* bedring samt udvise forskellige halveringstider.

### *Profylakse*

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

### *Pædiatrisk population*

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

### Administration

ADVATE bør indgives via intravenøs vej. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

Efter tilberedning er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for muse- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

### Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.



Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Kateter-relaterede komplikationer under behandling

Hvis der kræves adgang via centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

#### Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

##### Sodium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maksimalt dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

#### *Pædiatrisk population*

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med ADVATE.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ADVATE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber.

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering. Skemaet følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ , almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) <sup>d</sup> Meget almindelig (PUPs) <sup>d</sup>
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed <sup>c</sup>	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelseskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke kendt

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke kendt
	Utilpashed	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau <sup>b</sup>	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på procedurestedet	Ikke almindelig

- Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418).
- Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.
- Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

##### Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

##### Pædiatrisk population

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.  
ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein der er biologisk ekvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i plasma.

Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylemasse på 280 kD. Ved infusion til en hæmofili patient binder octocog alfa sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelerer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII-aktivitet og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauer af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenser.

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på  $72 \pm 6$  timer,  $n = 23$ ) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver  $48 \pm 6$  timer,  $n = 30$ ). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII  $\geq 1$  % i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII  $\leq 2$  %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII  $< 1$  % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til  $< 2$  år gamle), børn (2 til  $< 5$  år gamle), større børn (5 til  $< 12$  år gamle), unge (12 til  $< 18$  år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.

<b>Tabel 3</b> Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved baseline)					
<b>Parameter (middel ± standardafvigelse)</b>	<b>Spædbørn (n=5)</b>	<b>Børn (n=30)</b>	<b>Større børn (n=18)</b>	<b>Unge (n=33)</b>	<b>Voksne (n=109)</b>
Total AUC (IE*·t/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C <sub>max</sub> (IE/dl pr. IE/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halveringstid (t)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimal plasmakonzentration efter infusion (IE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mean residence time (t)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distributionsvolumen ved steady state (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*t)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Beregnet som (C<sub>max</sub> - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C<sub>max</sub> er den maksimale faktor VIII-konzentration efter infusion.

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid (t<sub>1/2</sub>) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Pulver

Mannitol  
Natriumchlorid  
Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid  
Trometamol  
Polysorbat 80  
Glutathion (reduceret)

#### Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

## 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## 6.3 Opbevaringstid

To år.

### Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6 månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 5 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 5 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglede blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 5 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution)

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarvning.

Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

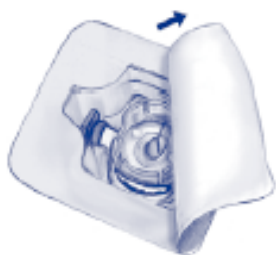
- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.
- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

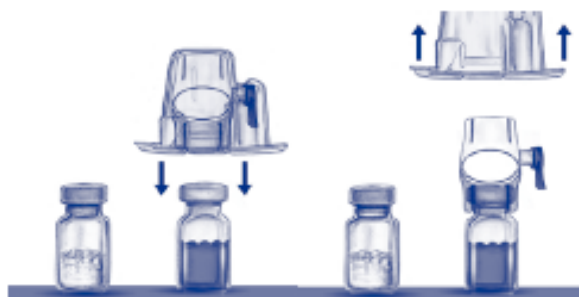
- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
- Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
- Anvend aseptisk teknik

1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. a**



**Fig. b**



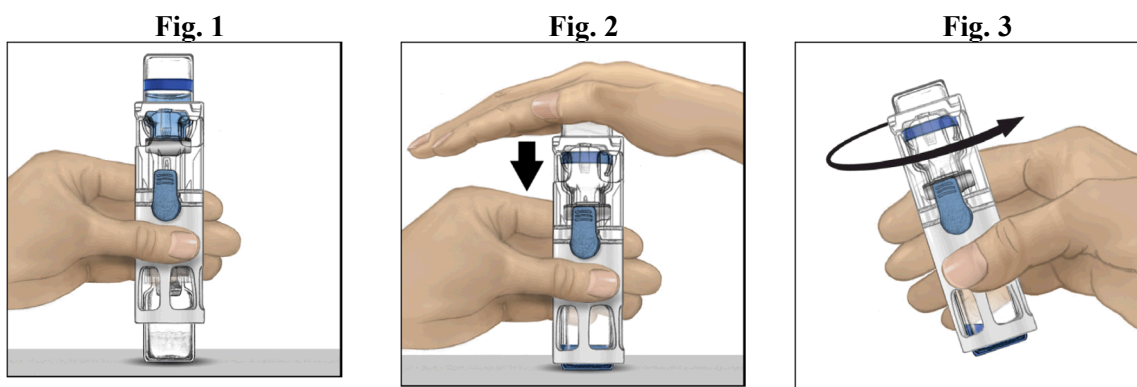
**Fig. c**



#### Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
  4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
  5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
  6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre

end 1 minut). Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



### Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004  
Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013



## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 125 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4 520-11 300 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensat protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

#### Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO-standarden for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i IE (i forhold til den internationale standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

### Behandling ved behov

Beregningsen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1 Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb		
Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmarthrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtræk.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal indgives, og hyppigheden for gentagne injektioner. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med plasma faktor VIII-aktivitetsanalyse ufravigelig. Individuelle patienter kan variere i deres respons på faktor VIII, og således opnå forskellige niveauer af *in vivo* bedring samt udvise forskellige halveringstider.

### *Profylakse*

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

### *Pædiatrisk population*

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

### Administration

ADVATE bør indgives via intravenøs vej. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

Efter tilberedning er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for muse- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

På grund af den mindskede injektionsvolumen for ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand til injektioner er der mindre tid til at reagere ved at stoppe injektionen i tilfælde af overfølsomhedsreaktioner. Det tilrådes derfor at udvise påpasselighed ved injektion af ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand til injektioner, især hos børn.

### Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere

end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Forkert indgivelse af ADVATE

Ved forkert (intraarteriel eller paravenøs) indgivelse af ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand kan der opstå milde, kortvarige reaktioner på injektionsstedet, f.eks. udslæt og erytem.

#### Kateter-relaterede komplikationer under behandling

Hvis der kræves adgang via centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

#### Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

##### Sodium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maximalt dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

#### Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med ADVATE.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ADVATE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering. Skemaet følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) <sup>d</sup> Meget almindelig (PUPs) <sup>d</sup>
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed <sup>c</sup>	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelsesskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Hyperhidrosis	Ikke almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke kendt
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke kendt
	Utilpashed	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau <sup>b</sup>	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på proceduredet	Ikke almindelig

- Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418).
- Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.
- Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

##### Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

##### Pædiatrisk population

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.

ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein der er biologisk ekvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i plasma.

Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylmasse på 280 kD. Ved infusion til en hæmofili patient binder octocog alfa sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelerer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII-aktivitet og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauer af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenser.

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på  $72 \pm 6$  timer,  $n = 23$ ) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver  $48 \pm 6$  timer,  $n = 30$ ). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII  $\geq 1$  % i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII  $\leq 2$  %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII  $< 1$  % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til  $< 2$  år gamle), børn (2 til  $< 5$  år gamle), større børn (5 til  $< 12$  år gamle), unge (12 til  $< 18$  år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.

<b>Tabel 3</b> Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII $< 1$ % ved <i>baseline</i> )					
<b>Parameter (middel <math>\pm</math> standardafvigelse)</b>	<b>Spædbørn (n=5)</b>	<b>Børn (n=30)</b>	<b>Større børn (n=18)</b>	<b>Unge (n=33)</b>	<b>Voksne (n=109)</b>
Total AUC (IE $\cdot$ t/dl)	1362,1 $\pm$ 311,8	1180,0 $\pm$ 432,7	1506,6 $\pm$ 530,0	1317,1 $\pm$ 438,6	1538,5 $\pm$ 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C <sub>max</sub> (IE/dl pr. IE/kg) <sup>a</sup>	2,2 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,5	2,1 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6
Halveringstid (t)	9,0 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,7	11,8 $\pm$ 3,8	12,1 $\pm$ 3,2	12,9 $\pm$ 4,3
Maksimal plasmakonsentration efter infusion (IE/dl)	110,5 $\pm$ 30,2	90,8 $\pm$ 19,1	100,5 $\pm$ 25,6	107,6 $\pm$ 27,6	111,3 $\pm$ 27,1
Mean residence time (t)	11,0 $\pm$ 2,8	12,0 $\pm$ 2,7	15,1 $\pm$ 4,7	15,0 $\pm$ 5,0	16,2 $\pm$ 6,1
Distributionsvolumen ved steady state (dl/kg)	0,4 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2
Clearance (ml/kg $\cdot$ t)	3,9 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 1,5	4,1 $\pm$ 1,0	3,6 $\pm$ 1,2

<sup>a</sup> Beregnet som (C<sub>max</sub> - faktor VIII ved *baseline*) divideret med dosis i IE/kg, hvor C<sub>max</sub> er den maksimale faktor VIII-koncentration efter infusion.

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid ( $t_{1/2}$ ) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

En undersøgelse af lokal tolerance hos kaniner viste, at ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand tolereres godt efter intravenøs indgivelse. Der blev observeret let, forbigående rødmen på indgivelsesstedet efter intraarteriel indgivelse og efter paravenøs indgivelse. Der blev dog ikke observeret nogen tilknyttede negative histopatologiske ændringer, hvilket indikerer, at de observerede fænomener er forbigående.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Pulver

Mannitol  
Natriumchlorid  
Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid  
Trometamol  
Polysorbat 80  
Glutathion (reduceret)

#### Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

To år.

#### Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6 månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 2 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 2 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglet blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 2 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution).

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet.

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarvning.

Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.
- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
  - Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
  - Anvend aseptisk teknik
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
  4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
  5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
  6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
  7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
  8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Fig. a

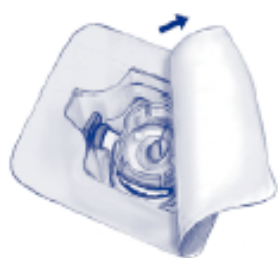


Fig. b



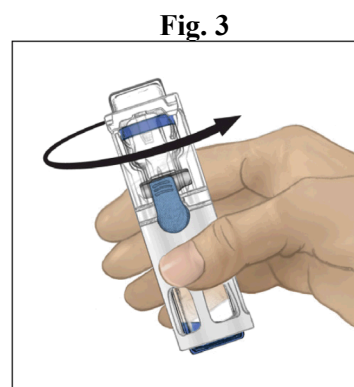
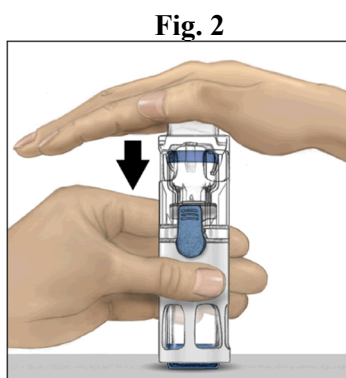
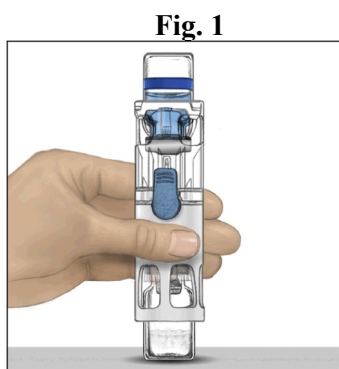
Fig. c



### Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.

1. Hvis præparatet endnu opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



### Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske, præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/271/007

EU/1/03/271/017

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE  
AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004

Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 250 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4 520-11 300 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensat protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

#### Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO-standarden for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i IE (i forhold til den internationale standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

### Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1 Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb		
Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmarthrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtræk.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formlen.

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal indgives, og hyppigheden for gentagne injektioner. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med plasma faktor VIII-aktivitetsanalyse ufravigelig. Individuelle patienter kan variere i deres respons på faktor VIII, og således opnå forskellige niveauer af *in vivo* bedring samt udvise forskellige halveringstider.

### *Profylakse*

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

### *Pædiatrisk population*

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

### Administration

ADVATE bør indgives via intravenøs vej. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

Efter tilberedning er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for muse- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

På grund af den mindskede injektionsvolumen for ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand til injektioner er der mindre tid til at reagere ved at stoppe injektionen i tilfælde af overfølsomhedsreaktioner. Det tilrådes derfor at udvise påpasselighed ved injektion af ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand til injektioner, især hos børn.

### Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.



Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Forkert indgivelse af ADVATE

Ved forkert (intraarteriel eller paravenøs) indgivelse af ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand kan der opstå milde, kortvarige reaktioner på injektionsstedet, f.eks. udslæt og erytem.

#### Kateter-relaterede komplikationer under behandling

Hvis der kræves adgang via centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

#### Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

##### Sodium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maksimalt dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

#### Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med ADVATE.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ADVATE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering. Skemaet følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ , almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) <sup>d</sup> Meget almindelig (PUPs) <sup>d</sup>
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed <sup>c</sup>	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelsesskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Urticaria	Ikke almindelig
	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke kendt
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke kendt
	Utilpashed	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau <sup>b</sup>	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på proceduredet	Ikke almindelig

- a) Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418).
- b) Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.
- c) Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- d) Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

#### Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

#### Pædiatrisk population

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## 4.9 Overdosering

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.  
ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein der er biologisk ekvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i plasma.

Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylemasse på 280 kD. Ved infusion til en hæmofili patient binder octocog alfa sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelerer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII-aktivitet og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauer af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenser.

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på  $72 \pm 6$  timer,  $n = 23$ ) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver  $48 \pm 6$  timer,  $n = 30$ ). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII  $\geq 1$  % i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII  $\leq 2$  %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til <2 år gamle), børn (2 til <5 år gamle), større børn (5 til <12 år gamle), unge (12 til <18 år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.

<b>Tabel 3</b> Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved baseline)					
<b>Parameter (middel ± standardafvigelse)</b>	<b>Spædbørn (n=5)</b>	<b>Børn (n=30)</b>	<b>Større børn (n=18)</b>	<b>Unge (n=33)</b>	<b>Voksne (n=109)</b>
Total AUC (IE·t/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C <sub>max</sub> (IE/dl pr. IE/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halveringstid (t)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimal plasmakoncentration efter infusion (IE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mean residence time (t)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distributionsvolumen ved steady state (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*t)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Beregnet som (C<sub>max</sub> - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C<sub>max</sub> er den maksimale faktor VIII-koncentration efter infusion.

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid (t<sub>1/2</sub>) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

En undersøgelse af lokal tolerance hos kaniner viste, at ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand tolereres godt efter intravenøs indgivelse. Der blev observeret let, forbigående rødmen på indgivelsesstedet efter intraarteriel indgivelse og efter paravenøs indgivelse. Der blev dog ikke observeret nogen tilknyttede negative histopatologiske ændringer, hvilket indikerer, at de observerede fænomener er forbigående.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

Pulver

Mannitol

Natriumchlorid

Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid  
Trometamol  
Polysorbat 80  
Glutathion (reduceret)

#### Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

To år.

#### Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6 månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 2 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 2 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglede blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 2 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution).

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet.

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarvning.

Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

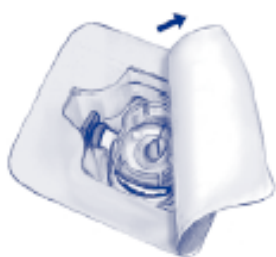
- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.

- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

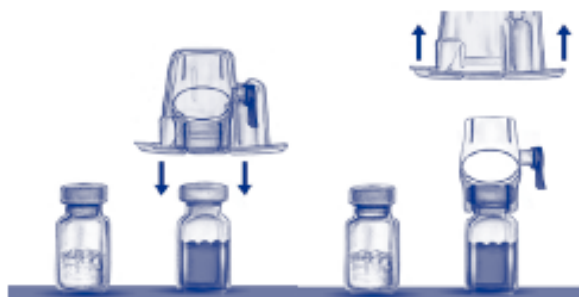
#### Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
  - Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
  - Anvend aseptisk teknik
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
  4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
  5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
  6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
  7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
  8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. a**



**Fig. b**



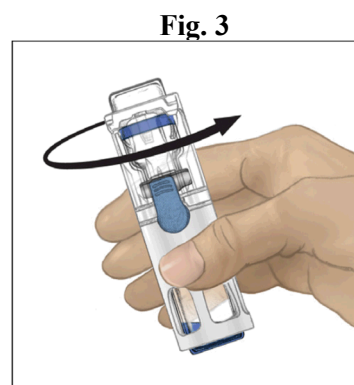
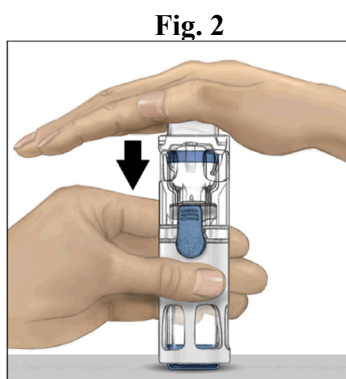
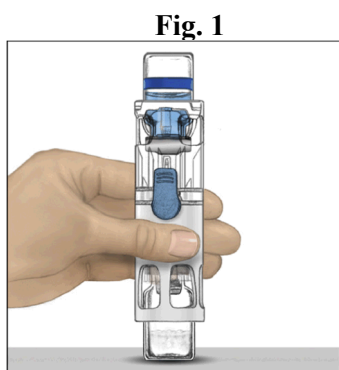
**Fig. c**



#### Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.

4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



#### Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Wien  
 Østrig  
 medinfo@EMA@takeda.com

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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



**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE  
AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004

Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4 520-11 300 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensat protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

#### Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO-standarden for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i IE (i forhold til den internationale standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

### Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1 Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb		
Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmarthrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtræk.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formlen.

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal indgives, og hyppigheden for gentagne injektioner. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med plasma faktor VIII-aktivitetsanalyse ufravigelig. Individuelle patienter kan variere i deres respons på faktor VIII, og således opnå forskellige niveauer af *in vivo* bedring samt udvise forskellige halveringstider.

### *Profylakse*

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

### *Pædiatrisk population*

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

### Administration

ADVATE bør indgives via intravenøs vej. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

Efter tilberedning er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for muse- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

På grund af den mindskede injektionsvolumen for ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand til injektioner er der mindre tid til at reagere ved at stoppe injektionen i tilfælde af overfølsomhedsreaktioner. Det tilrådes derfor at udvise påpasselighed ved injektion af ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand til injektioner, især hos børn.

### Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Forkert indgivelse af ADVATE

Ved forkert (intraarteriel eller paravenøs) indgivelse af ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand kan der opstå milde, kortvarige reaktioner på injektionsstedet, f.eks. udslæt og erytem.

#### Kateter-relaterede komplikationer under behandling

Hvis der kræves adgang via centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

#### Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

##### Sodium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maksimalt dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

#### Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med ADVATE.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ADVATE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering. Skemaet følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ , almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) <sup>d</sup> Meget almindelig (PUPs) <sup>d</sup>
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed <sup>c</sup>	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelsesskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Urticaria	Ikke almindelig
	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke kendt
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke kendt
	Utilpashed	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau <sup>b</sup>	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på proceduredet	Ikke almindelig

- Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418).
- Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitortest udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.
- Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

#### Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

#### Pædiatrisk population

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## 4.9 Overdosering

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.  
ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein der er biologisk ekvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i plasma.

Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylemasse på 280 kD. Ved infusion til en hæmofili patient binder octocog alfa sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelerer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII-aktivitet og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauer af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenser.

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på  $72 \pm 6$  timer,  $n = 23$ ) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver  $48 \pm 6$  timer,  $n = 30$ ). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII  $\geq 1$  % i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII  $\leq 2$  %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.



Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til <2 år gamle), børn (2 til <5 år gamle), større børn (5 til <12 år gamle), unge (12 til <18 år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.

<b>Tabel 3</b> Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved baseline)					
<b>Parameter (middel ± standardafvigelse)</b>	<b>Spædbørn (n=5)</b>	<b>Børn (n=30)</b>	<b>Større børn (n=18)</b>	<b>Unge (n=33)</b>	<b>Voksne (n=109)</b>
Total AUC (IE·t/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C <sub>max</sub> (IE/dl pr. IE/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halveringstid (t)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimal plasmakoncentration efter infusion (IE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mean residence time (t)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distributionsvolumen ved steady state (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg·t)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Beregnet som (C<sub>max</sub> - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C<sub>max</sub> er den maksimale faktor VIII-koncentration efter infusion.

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid (t<sub>1/2</sub>) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

En undersøgelse af lokal tolerance hos kaniner viste, at ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand tolereres godt efter intravenøs indgivelse. Der blev observeret let, forbigående rødmen på indgivelsesstedet efter intraarteriel indgivelse og efter paravenøs indgivelse. Der blev dog ikke observeret nogen tilknyttede negative histopatologiske ændringer, hvilket indikerer, at de observerede fænomener er forbigående.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

Pulver

Mannitol

Natriumchlorid

Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid  
Trometamol  
Polysorbat 80  
Glutathion (reduceret)

#### Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

To år.

#### Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6 månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 2 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 2 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglede blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 2 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution).

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet.

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarvning.

Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

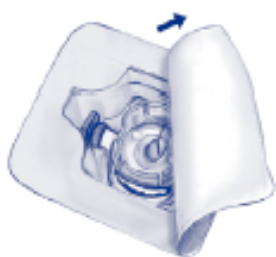
- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.

- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

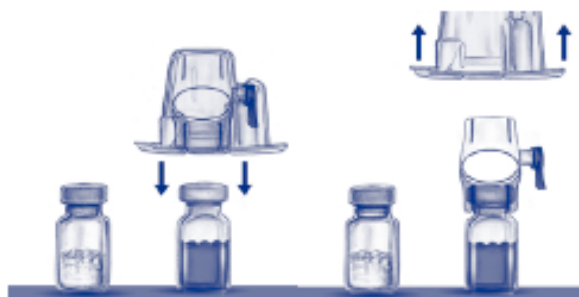
#### Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
  - Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
  - Anvend aseptisk teknik
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
  4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
  5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
  6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
  7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
  8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. a**



**Fig. b**



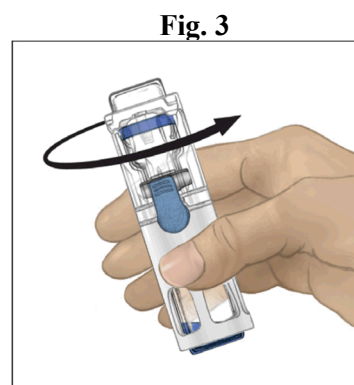
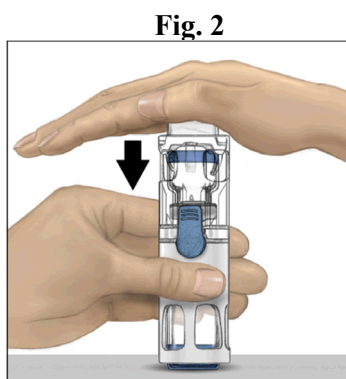
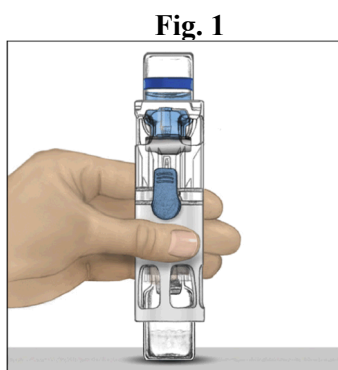
**Fig. c**



#### Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.

4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving systemet forsigtigt, indtil alt pulver er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



#### Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Wien  
 Østrig  
 medinfo@EMA@takeda.com

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE  
AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004

Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa. 1 ml ADVATE indeholder ca. 750 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA), octocog alfa efter rekonstitution.

Potensen (internationale enheder) er bestemt ud fra Den Europæiske Farmakopes kromogene analyse. ADVATES specifikke aktivitet er ca. 4 520-11 300 IE/mg protein.

Octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) er rensset protein, der har 2.332 aminosyrer. Det er fremstillet med rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) og uden tilsætning af (eksogent) humant eller animalsk udvundet protein i cellekulturprocessen, oprensningen eller den færdige formulering.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,45 mmol natrium (10 mg) per hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: Hvidt til off-white sprødt pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII). ADVATE er indiceret til alle aldersgrupper.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes under supervision af en læge med erfaring i behandling af hæmofil og med genoplivningsudstyr umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af anafylaksi.

#### Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af manglen på faktor VIII, af placering og omfang af blødningen samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af enheder af faktor VIII er udtrykt i internationale enheder (IE), som er relateret til WHO-standarden for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i IE (i forhold til den internationale standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i én ml normal human plasma.

### Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønskede faktor VIII-stigning (%) x 0,5

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Skema 1 Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb		
Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmarthrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmarthrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtræk.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formlen.

Under behandlingsforløbet tilrådes passende bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal indgives, og hyppigheden for gentagne injektioner. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med plasma faktor VIII-aktivitetsanalyse ufravigelig. Individuelle patienter kan variere i deres respons på faktor VIII, og således opnå forskellige niveauer af *in vivo* bedring samt udvise forskellige halveringstider.

### *Profylakse*

Til langtidsprofylakse mod blødninger hos patienter med svær hæmofili A er de normale doser 20 til 40 IE af faktor VIII pr. kg legemsvægt i intervaller på 2 til 3 dage.

### *Pædiatrisk population*

Til behandling ved behov adskiller doseringen hos pædiatriske patienter (i alderen 0 til 18 år) sig ikke fra doseringen hos voksne patienter. Til profylaktisk behandling anbefales doser på 20 til 50 IE faktor VIII pr. kg. legemsvægt 3 til 4 gange om ugen hos patienter under 6 år.

### Administration

ADVATE bør indgives via intravenøs vej. Hvis andre personer end sundhedspersonalet giver produktet, er det nødvendigt med tilstrækkelig træning.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt 10 ml/min.

Efter tilberedning er opløsningen klar, farveløs, fri for fremmede partikler og har en pH på 6,7 til 7,3.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for muse- eller hamsterproteiner.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

### Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret med ADVATE. Produktet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis symptomer på overfølsomhed optræder, bør patienterne anbefales straks at afbryde behandling med produktet og tage kontakt til deres læge. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsen, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock bør standardbehandling af shock iværksættes.

På grund af den mindskede injektionsvolumen for ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand til injektioner er der mindre tid til at reagere ved at stoppe injektionen i tilfælde af overfølsomhedsreaktioner. Det tilrådes derfor at udvise påpasselighed ved injektion af ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand til injektioner, især hos børn.

### Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.



Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

#### Forkert indgivelse af ADVATE

Ved forkert (intraarteriel eller paravenøs) indgivelse af ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand kan der opstå milde, kortvarige reaktioner på injektionsstedet, f.eks. udslæt og erytem.

#### Kateter-relaterede komplikationer under behandling

Hvis der kræves adgang via centralt venekateter (CVAD), skal risikoen for CVAD-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose ved kateterstedet, overvejes.

#### Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

##### Sodium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af WHO's anbefaling om et maksimalt dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

For at bevare en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet anbefales det stærkt, at produktets navn og batchnummer bliver registreret, hver gang ADVATE administreres til en patient.

#### Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med ADVATE.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Der er ikke udført reproduktionsforsøg i dyr med faktor VIII. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelsen af ADVATE under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes på tvingende indikation til gravide og ammende kvinder.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

ADVATE påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofil

Fra de kliniske studier med ADVATE, der omfattede 418 forsøgspersoner, som blev eksponeret for ADVATE mindst én gang, rapporteredes i alt 93 bivirkninger (ADR). De bivirkninger, som forekom med den højeste hyppighed, var udvikling af neutraliserende antistoffer mod faktor VIII (inhibitorer), hovedpine og feber

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden eller svien ved infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende vejrtrækning) sås sjældent og kan i nogle tilfælde progrediere til svær anafylaksi (herunder shock).

Udvikling af antistoffer mod muse- og/eller hamsterprotein med relaterede overfølsomhedsreaktioner kan ses.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADVATE. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

#### Skema over bivirkninger

Nedenstående skema 2 viser hyppigheden af bivirkninger i kliniske forsøg og fra spontan rapportering. Skemaet følger systemorganklasserne i henhold til MedDRA-databasen.

Frekvensen er angivet efter følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ , almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Ikke almindelig
	Laryngitis	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs) <sup>d</sup> Meget almindelig (PUPs) <sup>d</sup>
	Lymfangitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed <sup>c</sup>	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig
	Hukommelsesskade	Ikke almindelig
	Synkope	Ikke almindelig
	Tremor	Ikke almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Dysgeusi	Ikke almindelig
Øjne	Øjenbetændelse	Ikke almindelig
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Hæmatom	Ikke almindelig
	Hedetur	Ikke almindelig
	Blegthed	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Diarré	Ikke almindelig
	Smerte i øvre bughule	Ikke almindelig
	Kvalme	Ikke almindelig
	Opkastning	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Hyperhidrosis	Ikke almindelig

<b>Skema 2 Hyppigheden af bivirkninger (ADR) i kliniske forsøg og fra spontane rapporter</b>		
<b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Hyppighed<sup>a</sup></b>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Urticaria	Ikke almindelig
	Feber	Almindelig
	Perifert ødem	Ikke almindelig
	Brystsmerte	Ikke almindelig
	Ubehag i brystet	Ikke almindelig
	Kuldegysning	Ikke almindelig
	Unormal følelse	Ikke almindelig
	Hæmatom på venepunkturstedet	Ikke almindelig
	Træthed	Ikke kendt
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke kendt
	Utilpashed	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet monocytal	Ikke almindelig
	Nedsat koagulationsfaktor VIII-niveau <sup>b</sup>	Ikke almindelig
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig
	Unormal laboratorieprøve	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikationer efter procedure	Ikke almindelig
	Blødning efter procedure	Ikke almindelig
	Reaktion på proceduredet	Ikke almindelig

- Beregnet på basis af det totale antal patienter, der fik ADVATE (418).
- Den uventede nedsættelse af koagulationsfaktor VIII-niveau forekom hos én patient under kontinuerlig infusion af ADVATE efter kirurgisk indgreb (dag 10-14 efter operation). Hæmostase blev opretholdt i hele denne periode, og både plasmafaktor VIII-niveau og clearance vendte tilbage til passende niveauer på dag 15 efter operationen. Faktor VIII-inhibitor test udført ved afslutning af den kontinuerlige infusion og ved afslutning af studiet var negative.
- Bivirkning forklaret i afsnit herunder.
- Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Bivirkninger, der er specifikke for restprodukter fra fremstillingsprocessen

Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod celleprotein stammende fra ovarier fra kinesiske hamstre (CHO), viste 3 en statistisk signifikant opadgående tendens i titere, og 4 viste vedvarende toppe eller kortvarige stigninger, og en patient havde begge dele, men ingen kliniske symptomer. Af de 229 behandlede patienter, der blev undersøgt for antistoffer mod murin-IgG, viste 10 en statistisk signifikant opadgående tendens, 2 viste en vedvarende top eller kortvarig stigning, og en patient havde begge dele. Fire af disse patienter rapporterede om isolerede tilfælde af urticaria, pruritus, udslæt og let forhøjede eosinofil-tal blandt gentagne eksponeringer for studieproduktet.

#### Overfølsomhed

Allergiske reaktioner, herunder anafylaksi, har manifesteret sig som svimmelhed, paræstesier, udslæt, flushing, hævelser i ansigtet, urticaria og kløe.

#### Pædiatrisk population

Ud over udvikling af inhibitorer hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter og kateterrelaterede komplikationer blev der ikke bemærket nogle aldersspecifikke bivirkninger i de kliniske studier.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## 4.9 Overdosering

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihæmoragisk, blodkoagulationsfaktor VIII.  
ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. ADVATE indeholder rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), et glykoprotein der er biologisk ekvivalent med det faktor VIII-glycoprotein, der findes i plasma.

Octocog alfa er et glycoprotein bestående af 2332 aminosyrer med en omtrentlig molekylemasse på 280 kD. Ved infusion til en hæmofili patient binder octocog alfa sig til endogen von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX og accelerer derved omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodets koagulation, som skyldes nedsatte niveauer af faktor VIII-aktivitet og resulterer i voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af ulykke eller kirurgisk traume. Plasmaniveauer af faktor VIII øges ved substitutionsbehandling, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af manglen på faktor VIII og en korrektion af blødningstendenser.

Data vedrørende induktion af immuntolerance (ITI) hos patienter med inhibitorer er blevet indsamlet. I et understudie af PUP-studie 060103 blev ITI-behandlinger dokumenteret hos 11 tidligere ubehandlede patienter. Retrospektiv journalgennemgang blev udført for 30 pædiatriske patienter på ITI (i studie 060703). En prospektiv ikke-interventionsregisterundersøgelse (PASS-INT-004) dokumenterede ITI hos 44 pædiatriske og voksne patienter, hvoraf 36 gennemførte ITI-behandlingen. Data viser, at der kan opnås immuntolerance.

I studie 060201 blev to behandlingsplaner med langtidsprofylakse hos 53 tidligere behandlede patienter sammenlignet: et individuelt tilpasset dosisregime, der var styret af farmakokinetikken (mellem 20-80 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt med intervaller på  $72 \pm 6$  timer,  $n = 23$ ) og et standard dosisregime (20-40 IE/kg hver  $48 \pm 6$  timer,  $n = 30$ ). Målet for det farmakokinetisk styrede dosisregime (i henhold til en specifik formel) var at holde dalniveauet for faktor VIII  $\geq 1$  % i intervallet på 72 timer mellem doserne. Data fra dette studie påviser, at de to regimer for profylaksedosis er sammenlignelige for så vidt angår nedsat blødningshyppighed.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADVATE i alle undergrupper af den pædiatriske population med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel) ved "immuntoleranceinduktion hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel), som har udviklet inhibitorer mod faktor VIII" og "behandling og forebyggelse af blødninger hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel)" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alle farmakokinetiske studier med ADVATE blev udført med tidligere behandlede patienter med svær til middelsvær hæmofili A (baseline faktor VIII  $\leq 2$  %). Analyserne af plasmaprøverne blev udført i et centralt laboratorium med et-trins koagulationstest.

Det farmakokinetiske analysesæt i henhold til protokollen omfattede farmakokinetiske parametre fra i alt 195 patienter med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved *baseline*). Kategorierne i disse analyser med spædbørn (1 måned til <2 år gamle), børn (2 til <5 år gamle), større børn (5 til <12 år gamle), unge (12 til <18 år gamle) og voksne (18 år og ældre) blev anvendt til at opsummere de farmakokinetiske parametre, hvor alder var defineret som alderen på tidspunktet for PK-infusionen.

<b>Tabel 3</b> Oversigt over farmakokinetiske parameter for ADVATE for hver aldersgruppe med svær hæmofili A (faktor VIII <1 % ved baseline)					
<b>Parameter (middel ± standardafvigelse)</b>	<b>Spædbørn (n=5)</b>	<b>Børn (n=30)</b>	<b>Større børn (n=18)</b>	<b>Unge (n=33)</b>	<b>Voksne (n=109)</b>
Total AUC (IE·t/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Korrigeret trinvis bedring ved C <sub>max</sub> (IE/dl pr. IE/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halveringstid (t)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksimal plasmakoncentration efter infusion (IE/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mean residence time (t)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distributionsvolumen ved steady state (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg·t)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a</sup> Beregnet som (C<sub>max</sub> - faktor VIII ved baseline) divideret med dosis i IE/kg, hvor C<sub>max</sub> er den maksimale faktor VIII-koncentration efter infusion.

ADVATES sikkerhed og hæmostatiske virkning hos den pædiatriske population svarer til sikkerheden og virkningen hos voksne patienter. Korrigeret bedring samt terminalhalveringstid (t<sub>1/2</sub>) var cirka 20 % lavere hos yngre børn (yngre end 6 år) end hos voksne, hvilket til dels skyldes den kendte, højere plasmamængde pr. kg. legemsvægt hos yngre patienter.

Der findes ikke farmakokinetiske data tilgængelige for ADVATE hos tidligere ubehandlede patienter.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data baseret på sikkerhedsstudier, akut toksicitet, toksicitet og genotoksicitet tyder ikke på nogen speciel risiko for mennesker.

En undersøgelse af lokal tolerance hos kaniner viste, at ADVATE rekonstitueret i 2 ml sterilt vand tolereres godt efter intravenøs indgivelse. Der blev observeret let, forbigående rødmen på indgivelsesstedet efter intraarteriel indgivelse og efter paravenøs indgivelse. Der blev dog ikke observeret nogen tilknyttede negative histopatologiske ændringer, hvilket indikerer, at de observerede fænomener er forbigående.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

Pulver

Mannitol

Natriumchlorid

Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid  
Trometamol  
Polysorbat 80  
Glutathion (reduceret)

#### Solvens

Sterilt vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

To år.

#### Efter rekonstitution

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter rekonstitution. Imidlertid er der er påvist kemisk-fysisk stabilitet i 3 timer ved 25 °C.

I løbet af holdbarhedstiden kan produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode på højst 6 måneder. Slutdatoen for 6 månedersperioden med opbevaring ved stuetemperatur skal noteres på produktets karton. Produktet må ikke sættes tilbage i køleskab.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADVATE i BAXJECT III-system: Opbevar hætteglasset med lægemidlet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution af præparatet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Både hætteglasset med pulver og hætteglasset med 2 ml solvens er fremstillet af type I-glas og lukket med en chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop. Præparatet leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADVATE med BAXJECT II-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med 2 ml solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).
- ADVATE i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et BAXJECT III-system klar til brug i en forseglede blisterpakning (hætteglasset med pulver og hætteglasset, der indeholder 2 ml solvens, er på forhånd samlet med systemet til rekonstitution).

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

ADVATE er til intravenøs indgivelse efter rekonstitution af præparatet.

Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for fremmede partikler og/eller misfarvning.

Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har bundfald.

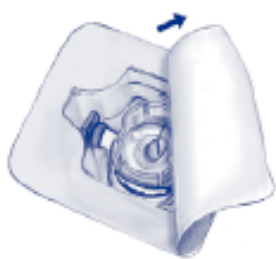
- Til indgivelse kræves anvendelse af en luer-lock sprøjte.

- Skal anvendes inden 3 timer efter rekonstitution.
- Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

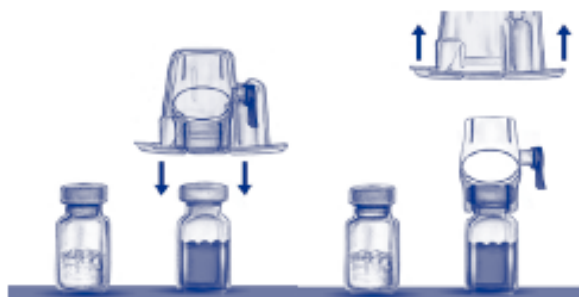
#### Rekonstitution med BAXJECT II-udstyret

- Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen.
  - Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis dets sterile barriersystem eller dets emballage er beskadiget, eller hvis der er tegn på nedbrydning.
  - Anvend aseptisk teknik
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
  4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
  5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
  6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
  7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
  8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. a**



**Fig. b**



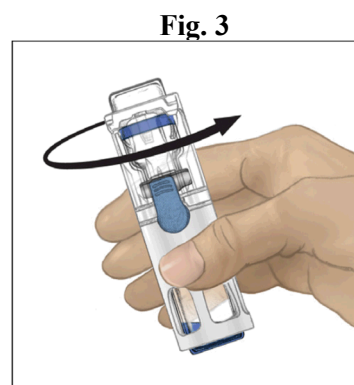
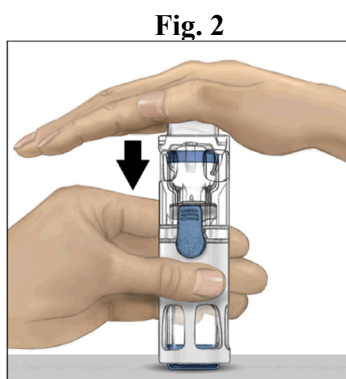
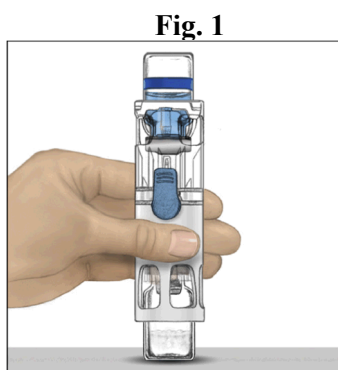
**Fig. c**



#### Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
1. Hvis præparatet endnu opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet. Lad det stå, indtil det har opnået rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.

4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE-pulveret (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving systemt forsigtigt, indtil alt pulver er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Pulveret opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal injektionsvæsken fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



#### Indgivelse

Anvend aseptisk teknik

Parenterale medicinske præparater bør inspiceres for partikler før indgivelse, når som helst opløsningen og beholderen tillader dette. Kun en klar og farveløs opløsning må anvendes.

1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II / BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
3. Sprøjten frakobles.
4. Tilslut en butterfly-nål til sprøjten. Injiceres intravenøst. Opløsningen skal indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. Pulshastigheden bør måles før og under indgivelse af ADVATE. Skulle en signifikant forøgelse forekomme, vil reduktion af indgivelseshastighed eller midlertidig pause i injektionen normalt omgående få symptomerne til at forsvinde (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Wien  
 Østrig  
 medinfo@takeda.com

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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



**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE  
AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 2. marts 2004

Dato for seneste genregistrering: 20. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISKE AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSERELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL  
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER  
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Baxalta Manufacturing Sàrl  
Route de Pierre-à-Bot 111  
CH-2000 Neuchâtel  
Schweiz

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.  
2A Woodlands Industrial Park D Street 2  
Singapore 737779  
Singapore

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgien

**B. BETINGELSERELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING  
OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (jf. bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG  
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 250 IE octocog alfa, cirka 50 IE/ml efter opløsning.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 250 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/271/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 250

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 250 IE pulver til injektionsvæske, opløsning  
octogoc alfa  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

250 IE octocog alfa

**6. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 250 IE octocog alfa, cirka 50 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 250 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/011

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 250

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.  
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.  
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

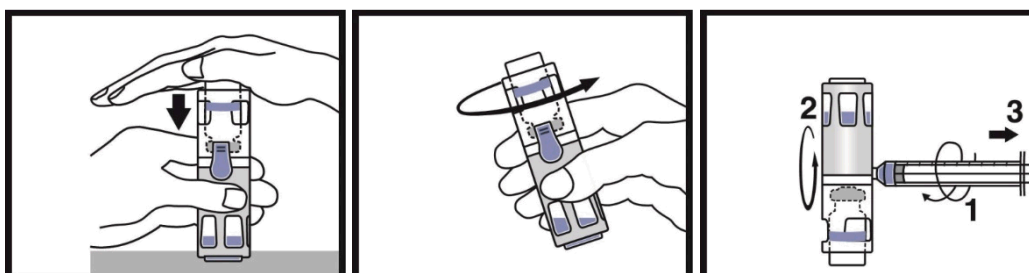
**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 250

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 500 IE octocog alfa, cirka 100 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 500 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 500

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXTER II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning  
octogoc alfa  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

500 IE octocog alfa

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXTER II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 500 IE octocog alfa, cirka 100 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 500 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/012

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 500

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.  
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.  
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i BAXJECT III-system.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

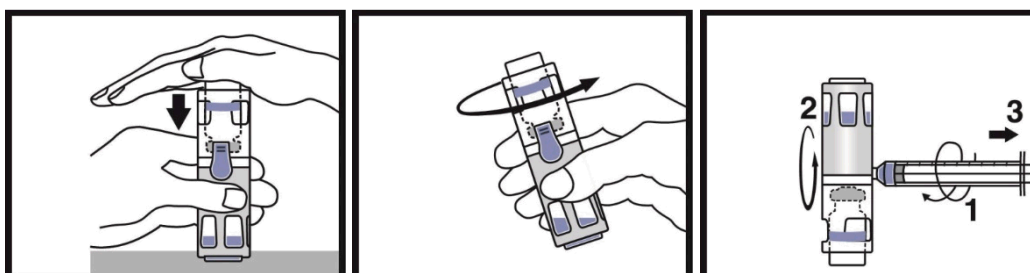
**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 500

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT II udstyr)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 1000 IE octocog alfa, cirka 200 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1000 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1000

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-udstyr)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 1000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1000 IE octocog alfa

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-udstyr)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 1000 IE octocog alfa, cirka 200 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1000 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/013

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1000

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.  
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.  
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

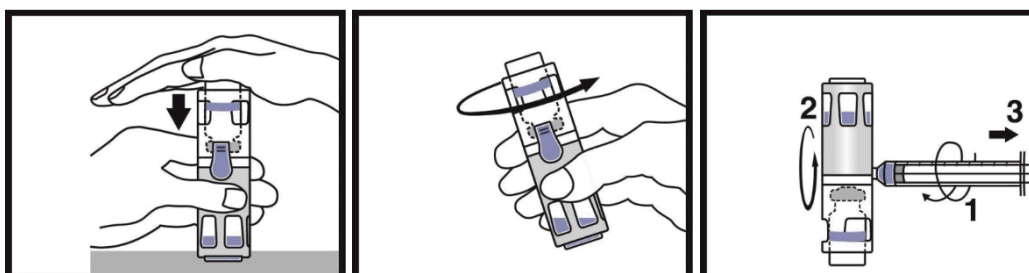
**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 1000

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 1500 IE octocog alfa, cirka 300 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1500 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstituering.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/004

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1500

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**  
**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)**

ADVATE 1500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1500 IE octocog alfa

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 1500 IE octocog alfa, cirka 300 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1500 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/014

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1500

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.  
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.  
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

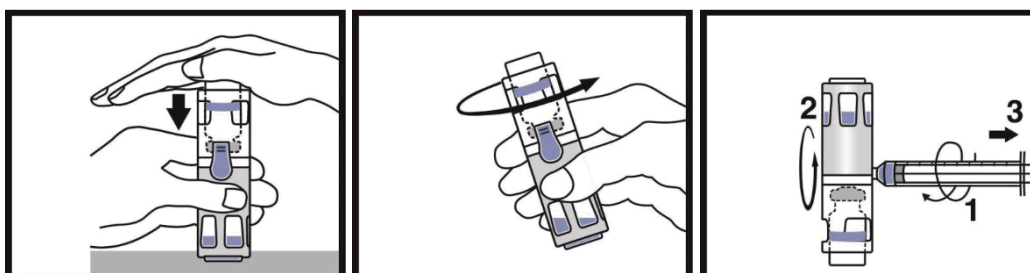
**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 1500

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 2000 IE octocog alfa, cirka 400 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 2000 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution  
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 2000

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 2000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

2000 IE octocog alfa

**6. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 2000 IE octocog alfa, cirka 400 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 2000 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wien

Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/015

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 2000

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.  
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.  
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 2000 IE

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

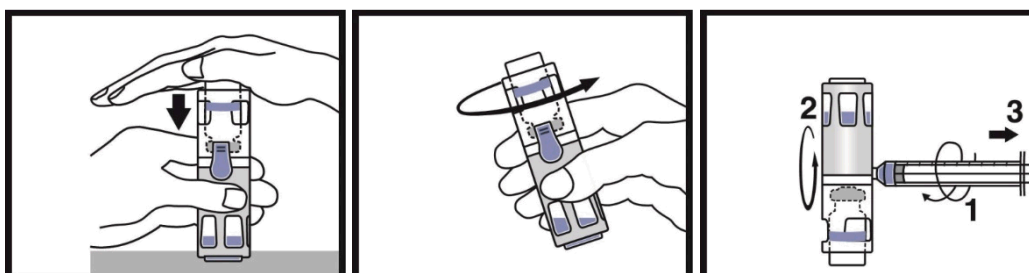
**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 2000

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 3000 IE octocog alfa, cirka 600 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 3000 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstituering.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/006

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 3000

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 3000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

3000 IE octocog alfa

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 3000 IE octocog alfa, cirka 600 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 3000 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/016

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 3000

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.  
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.  
Hætteglas med pulver og hætteglas med 5 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 3000 IE

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

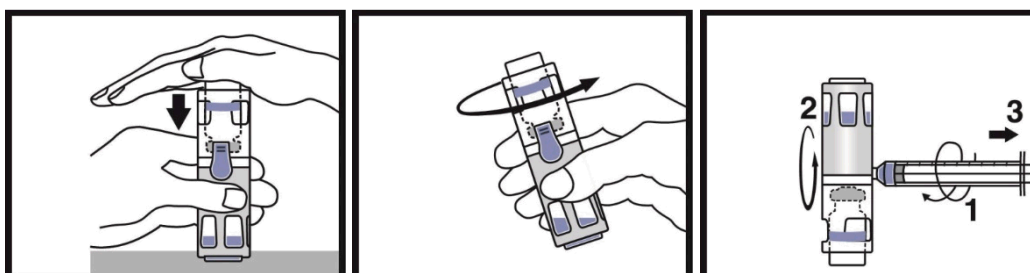
**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 3000

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 250 IE octocog alfa, cirka 125 IE/ml efter opløsning.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 250 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/007

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 250

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 250 IE pulver til injektionsvæske, opløsning  
octogoc alfa  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

250 IE octocog alfa

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

2 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 250 IE octocog alfa, cirka 125 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 250 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wien

Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/017

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 250

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.  
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.  
Hætteglas med pulver og hætteglas med 2 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 250 IE

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

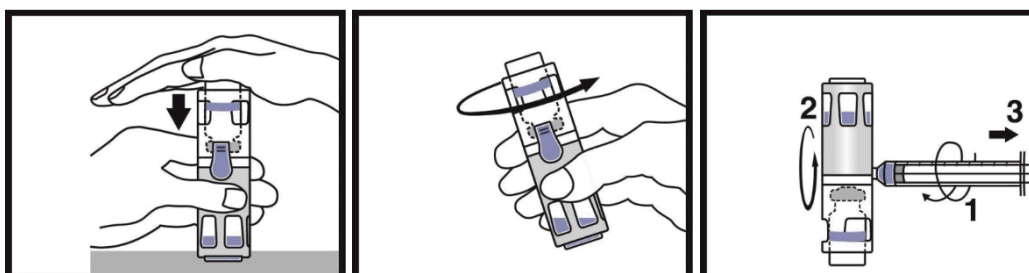
**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 250

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 500 IE octocog alfa, cirka 250 IE/ml efter opløsning.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 500 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/008

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 500

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning  
octogoc alfa  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

500 IE octocog alfa

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

2 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 500 IE octocog alfa, cirka 250 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 500 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/018

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 500

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.  
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.  
Hætteglas med pulver og hætteglas med 2 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 500 IE

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

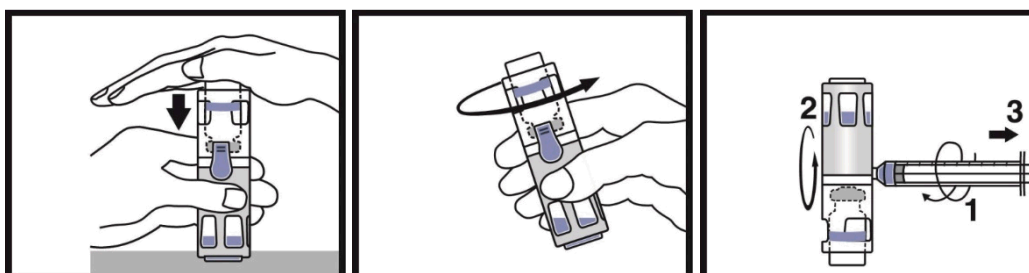
**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 500

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 1000 IE octocog alfa, cirka 500 IE/ml efter opløsning.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1000 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/009

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1000

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 1000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning  
octogoc alfa  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1000 IE octocog alfa

**6. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

2 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 1000 IE octocog alfa, cirka 500 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1000 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/019

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1000

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.  
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.  
Hætteglas med pulver og hætteglas med 2 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1000 IE

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

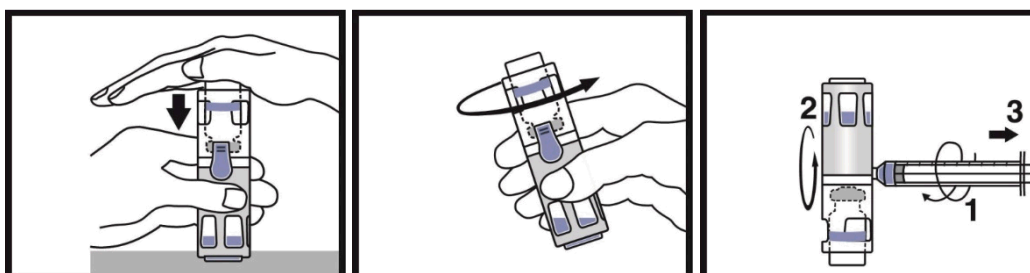
**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 1000

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT II-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 1500 IE octocog alfa, cirka 750 IE/ml efter opløsning.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1500 IE octocog alfa, 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, 1 BAXJECT II-udstyr.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Wien  
Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/010

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1500

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 1500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning  
octogoc alfa  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1500 IE octocog alfa

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II-UDSTYR)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

2 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas: 1500 IE octocog alfa, cirka 750 IE/ml efter opløsning

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: Mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80, glutathion (reduceret).  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Indhold: 1 hætteglas med 1500 IE octocog alfa og 1 hætteglas med 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJE**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til intravenøs brug efter rekonstitution.  
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Efter udløbet af en periode på 6 måneder, hvis lægemidlet opbevares ved stuetemperatur.  
Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en enkelt periode i højst 6 måneder.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

A-1221 Wien

Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/271/020

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ADVATE 1500

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****ETIKET TIL BLISTER (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
octocog alfa

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Til intravenøs brug efter rekonstitution.

Bruges straks eller inden for 3 timer efter rekonstitution.

Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.

Hætteglas med pulver og hætteglas med 2 ml solvens, som på forhånd er samlet i et BAXJECT III-system.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**ETIKET TIL ENHED (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADVATE 1500 IE

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Manufacturing Austria AG

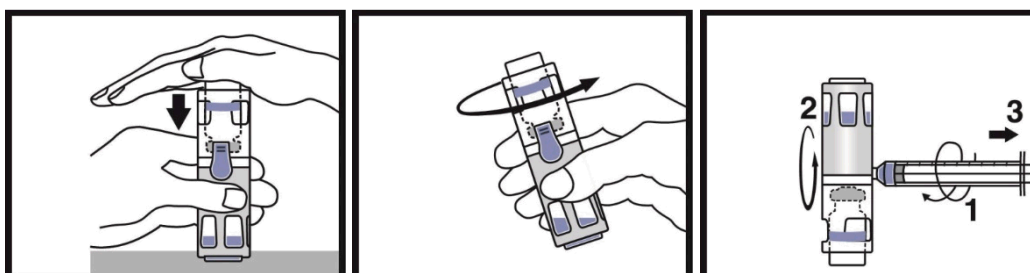
**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS ETIKET TIL PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADVATE 1500

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Sterilt vand til injektionsvæsker

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ADVATE til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE
3. Sådan skal du bruge ADVATE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

ADVATE indeholder det aktive stof octocog alfa. Det er en rekombinant human koagulationsfaktor VIII fremstillet ved rekombinant DNA teknologi. Faktor VIII er nødvendig, for at blodet kan størkne og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (en kønsbunden, arvelig blødersygdom) mangler dette stof, eller det virker ikke ordentligt.

ADVATE anvendes til behandling og forebyggelse af blødning til patienter i alle aldersgrupper med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

ADVATE er fremstillet uden tilsætning af protein fra mennesker eller dyr under hele fremstillingsprocessen.

### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE**

#### **Brug ikke ADVATE**

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker, så spørg din læge.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du bruger ADVATE. Du skal fortælle det til din læge, hvis du før er blevet behandlet med faktor VIII produkter, især hvis du har udviklet inhibitorer (antistoffer). Der kan være en risiko for, at det sker igen. Inhibitorer er antistoffer, der blokerer for faktor VIII og dermed nedsætter den ADVATEs evne til at forebygge eller kontrollere blødning. Udvikling af inhibitorer er en kendt komplikation ved behandling af hæmofili A. Hvis din blødning ikke kommer under kontrol med ADVATE, skal du straks fortælle det til lægen.

Der er en sjælden risiko for, at du får en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) mod ADVATE. Du bør være opmærksom på tidlige tegn på allergiske reaktioner, så som udslæt, nældefeber, hævelse, kløen, opsvulmede læber og tunge, åndedrætsbesvær, besværet åndedræt, trykken for brystet, generel følelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være de første tegn på et anafylaktisk shock, der desuden kan omfatte ekstrem svimmelhed, besvimelse og ekstremt svært ved at trække vejret.

Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du straks stoppe injektionen og kontakte din læge eller sundhedspersonalet. Alvorlige symptomer som f.eks. åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse kræver omgående lægebehandling.

#### *Patienter der udvikler faktor VIII-inhibitorer*

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADVATE.

### **Børn og voksne**

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn (i alderen 0 til 18 år).

### **Brug af anden medicin sammen med ADVATE**

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

ADVATE har ingen indflydelse på din evne til at køre bil, motorcykel eller cykel eller til at arbejde med værktøj og maskiner.

### **ADVATE indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan skal du bruge ADVATE**

Behandling med ADVATE vil blive sat i gang af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge vil beregne din ADVATE-dosis (i internationale enheder eller IE) ud fra din tilstand og din vægt, og ud fra om ADVATE skal bruges til at forebygge eller stoppe blødning. Hvor tit du skal tage ADVATE afhænger af, hvor godt det virker for dig. Normalt er erstatningsbehandling med ADVATE en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

### Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis octocog alfa vil ligge mellem 20 til 40 IE pr. kg legemsvægt, som indgives med 2 til 3 dages mellemrum. Dog kan det i nogle tilfælde, især hos yngre patienter, være nødvendigt med et øget dosis-interval eller en højere dosis.

### Behandling af blødning

Udregning af din dosis af octocog alfa er afhængig af din legemsvægt samt af det faktor VIII-niveau, der skal nås. Omfang samt blødningssted har betydning for det faktor VIII-niveau, der skal opnås.

$$\text{Dosis IE} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{den ønskede faktor VIII-stigning (\% af normal)} \times 0,5$$

Hvis du mener, at ADVATE ikke virker godt nok, skal du fortælle det til din læge.

Din læge vil med passende mellemrum foretage nødvendige laboratorietests for at sikre, at du har tilstrækkelige faktor VIII-niveauer. Dette er især vigtigt, hvis du skal have udført en større operation.

### **Anvendelse hos børn og voksne (i alderen 0 til 18 år)**

Til behandling af blødning afviger dosen til børn ikke fra den, der gives til voksne patienter.

Til forebyggelse af blødninger hos børn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE pr. kg.

legemsvægt 3 til 4 gange om ugen. Indgivelse af ADVATE til børn (intravenøst) afviger ikke fra indgivelse til voksne. Et centralt venekateter kan være nødvendigt for at tillade hyppige infusioner af faktor VIII-produkter.

### **Sådan gives ADVATE**

ADVATE injiceres normalt i en vene (intravenøst) af din læge eller sygeplejerske eller dig selv, efter du har fået den nødvendige træning. Til sidst i denne indlægsseddel finde du en detaljeret instruktion til selv-indgivelse.

### **Hvis du har brugt for meget ADVATE**

Brug ADVATE præcis som din læge har sagt. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er usikker. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet så hurtigt som muligt, hvis du injicerer mere ADVATE end anbefalet.

### **Hvis du har glemt at bruge ADVATE**

Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Tag i stedet næste, planlagte dosis, og fortsæt i henhold til din læges anvisninger.

### **Hvis du holder op med at bruge ADVATE**

Hold ikke op med at bruge ADVATE uden at kontakte din læge eller sundhedspersonalet.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår en **alvorlig, pludselig allergisk (anafylaktisk) reaktion, skal injektionen stoppes øjeblikkeligt**. Du skal **kontakte din læge straks**, hvis du får en eller flere af følgende tidlige tegn på en allergisk reaktion:

- Udslæt, nældefeber, hævelse, kløen,
- opsvulmede læber og tunge,
- åndedrætsbesvær, besvær med at trække vejret, trykken for brystet,
- generel følelse af utilpashed,
- svimmelhed og tab af bevidsthed.

Ved alvorlige symptomer, som åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse, er omgående lægebehandling påkrævet.

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 brugere), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 brugere). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

**Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 brugere)**

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler).

**Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 10 brugere)**

Hovedpine og feber.

**Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 100 brugere)**

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage)), svimmelhed, influenza, besvimelse, unormal hjerterytme (puls), røde, kløende knopper på huden, ubehag i brystet, blå mærke på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, kløe, øget svedtendens, usædvanlig smag i munden, rødme og varmekølehed i ansigtet, migræne, hukommelsestab, kuldegysninger, diarré, kvalme, opkastning, åndenød, ondt i halsen, infektion i lymfekar, bleghed, øjenbetændelse, udslæt, hedeure, hævede fødder, ankler og hænder, nedsat antal af de røde blodlegemer, forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (monocyter) samt smerter i øvre del af maven eller i nedre del af brystet.

*Ved kirurgiske indgreb*

kateterrelateret infektion, nedsat antal røde blodceller, hævelse af ben og led, forlænget blødning efter fjernelse af dræn, nedsat faktor VIII-niveau og blodansamlinger efter operation.

*Relateret til centralt venekateter (CVAD)*

kateter-relateret infektion, systemisk infektion og blodprop lokalt ved katetret.

**Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)**

potentielt livstruende reaktioner (anafylaksi) og andre allergiske reaktioner (overfølsomhed), almene gener (træthed og manglende energi).

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

**Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger:**

Ud over udvikling af antistoffer (inhibitorer) hos børn, der ikke var behandlet tidligere, og komplikationer i forbindelse med katetre, blev der ikke set alderspecifikke forskelle i bivirkningerne i de kliniske forsøg.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).  
Må ikke nedfryses.

I løbet af opbevaringstiden kan hætteglasset med pulver opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode og i højst 6 måneder. I dette tilfælde er udløbsdatoen udgangen af denne 6 måneders periode eller den udløbsdato, der er tryk på hætteglassets etiket, hvis denne dato kommer først. Datoen for, hvornår der er gået 6 måneder efter overflytning til stuetemperatur, skal anføres på produktets karton. Efter opbevaring ved stuetemperatur må produktet ikke sættes tilbage i køleskab.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Produktet er til engangsbrug. Kassér ubrugt væske på en passende måde.

Anvend produktet straks efter fuldstændig opløsning af pulveret.

Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **ADVATE indeholder:**

- Aktivt stof: octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII fremstillet med rekombinant DNA-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500, 1000, 1500, 2000 eller 3000 IE octocog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80 og glutathion (reduceret).

*Hætteglas med solvens:* 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker

### **Udseende og pakningsstørrelse**

ADVATE er et hvidt til off-white sprødt pulver.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Hver pakning indeholder også et udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen:**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Østrig  
Tlf: +800 66838470  
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

### **Fremstillere:**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ AE  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMA@takeda.com

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22866000  
admin@protoncy.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMA@takeda.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

---


**Instruktioner for opløsning og indgivelse**

Anvend en aseptisk teknik under opløsning af opløsningen og ved indgivelse.

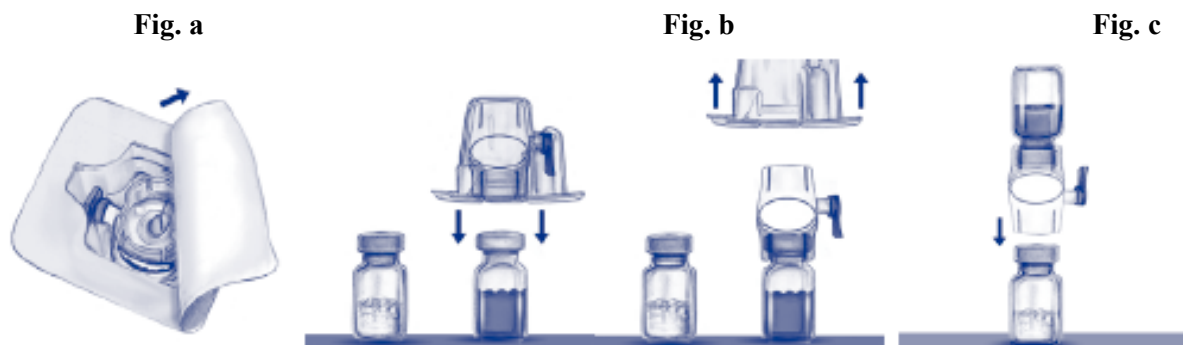
Ved tilberedning af opløsningen skal det steriliserede vand til injektionsvæsker og udstyret til opløsning, som følger med hver pakning af ADVATE, anvendes. ADVATE må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser.

Det anbefales stærkt, at produktets navn og batchnummer registreres, hver gang ADVATE indgives.

**Instruktioner til opløsning**

- Må ikke anvendes efter udløbsdatoen, der fremgår af etiket og karton.
  - Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse, som vist med dette symbol: .
  - Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.
  4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
  5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.

6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



### Instruktioner i injektion:

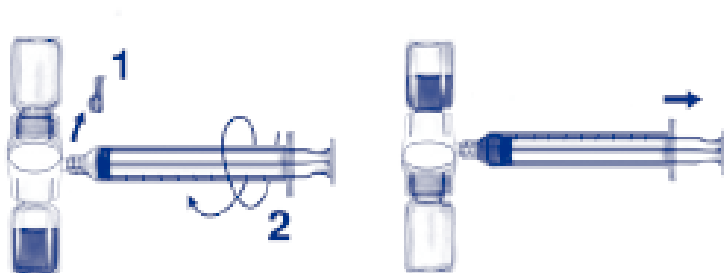
Det er nødvendigt at anvende en luer-lock sprøjte ved indgivelse.

### Vigtig information:

- Forsøg ikke selv at foretage injektionen, hvis du ikke har fået speciel træning i dette af din læge eller sygehuspersonalet.
  - Undersøg den tilberedte opløsning for småpartikler og misfarvning inden indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og fri for fremmede partikler). Anvend ikke ADVATE, hvis opløsningen er grumset eller ikke fuldstændig opløst.
1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II (Fig. d).
  2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (Fig. E).
  3. Sprøjten frakobles.
  4. Tilslut en butterflynål til sprøjten, og injicer den rekonstituerede opløsning i en vene. Opløsningen bør indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. (se afsnit 4 "Bivirkninger").
  5. Kassér uanvendt opløsning i henhold til lokale retningslinjer.

Fig. d

Fig. e



Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

#### Behandling ved behov

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma-aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> inklusive udtrækning af tænder.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ADVATE til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE
3. Sådan skal du bruge ADVATE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

ADVATE indeholder det aktive stof octocog alfa. Det er en rekombinant human koagulationsfaktor VIII fremstillet ved rekombinant DNA teknologi. Faktor VIII er nødvendig, for at blodet kan størkne og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (en kønsbunden, arvelig blødersygdom) mangler dette stof, eller det virker ikke ordentligt.

ADVATE anvendes til behandling og forebyggelse af blødning til patienter i alle aldersgrupper med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

ADVATE er fremstillet uden tilsætning af protein fra mennesker eller dyr under hele fremstillingsprocessen.

### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE**

#### **Brug ikke ADVATE**

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker, så spørg din læge.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du bruger ADVATE. Du skal fortælle det til din læge, hvis du før er blevet behandlet med faktor VIII produkter, især hvis du har udviklet inhibitorer (antistoffer). Der kan være en risiko for, at det sker igen. Inhibitorer er antistoffer, der blokerer for faktor VIII og dermed nedsætter den ADVATEs evne til at forebygge eller kontrollere blødning. Udvikling af inhibitorer er en kendt komplikation ved behandling af hæmofili A. Hvis din blødning ikke kommer under kontrol med ADVATE, skal du straks fortælle det til lægen.

Der er en sjælden risiko for, at du får en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) mod ADVATE. Du bør være opmærksom på tidlige tegn på allergiske reaktioner, så som udslæt, nældefeber, hævelse, kløen, opsvulmede læber og tunge, åndedrætsbesvær, besværet åndedræt, trykken for brystet, generel følelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være de første tegn på et anafylaktisk shock, der desuden kan omfatte ekstrem svimmelhed, besvimelse og ekstremt svært ved at trække vejret.

Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du straks stoppe injektionen og kontakte din læge eller sundhedspersonalet. Alvorlige symptomer som f.eks. åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse kræver omgående lægebehandling.

#### *Patienter der udvikler faktor VIII-inhibitorer*

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADVATE.

### **Børn og voksne**

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn (i alderen 0 til 18 år).

### **Brug af anden medicin sammen med ADVATE**

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

ADVATE har ingen indflydelse på din evne til at køre bil, motorcykel eller cykel eller til at arbejde med værktøj og maskiner.

### **ADVATE indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

## **3. Sådan skal du bruge ADVATE**

Behandling med ADVATE vil blive sat i gang af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge vil beregne din ADVATE-dosis (i internationale enheder eller IE) ud fra din tilstand og din vægt, og ud fra om ADVATE skal bruges til at forebygge eller stoppe blødning. Hvor tit du skal tage ADVATE afhænger af, hvor godt det virker for dig. Normalt er erstatningsbehandling med ADVATE en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

### Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis octocog alfa vil ligge mellem 20 til 40 IE pr. kg legemsvægt, som indgives med 2 til 3 dages mellemrum. Dog kan det i nogle tilfælde, især hos yngre patienter, være nødvendigt med et øget dosis-interval eller en højere dosis.

### Behandling af blødning

Udregning af din dosis af octocog alfa er afhængig af din legemsvægt samt af det faktor VIII-niveau, der skal nås. Omfang samt blødningssted har betydning for det faktor VIII-niveau, der skal opnås.

$$\text{Dosis IE} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{den ønskede faktor VIII-stigning (\% af normal)} \times 0,5$$

Hvis du mener, at ADVATE ikke virker godt nok, skal du fortælle det til din læge.

Din læge vil med passende mellemrum foretage nødvendige laboratorietests for at sikre, at du har tilstrækkelige faktor VIII-niveauer. Dette er især vigtigt, hvis du skal have udført en større operation.

### **Anvendelse hos børn og voksne (i alderen 0 til 18 år)**

Til behandling af blødning afviger dosen til børn ikke fra den, der gives til voksne patienter.

Til forebyggelse af blødninger hos børn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE pr. kg.

legemsvægt 3 til 4 gange om ugen. Indgivelse af ADVATE til børn (intravenøst) afviger ikke fra indgivelse til voksne. Et centralt venekateter kan være nødvendigt for at tillade hyppige infusioner af faktor VIII-produkter.

### **Sådan gives ADVATE**

ADVATE injiceres normalt i en vene (intravenøst) af din læge eller sygeplejerske eller dig selv, efter du har fået den nødvendige træning. Til sidst i denne indlægsseddel finde du en detaljeret instruktion til selv-indgivelse.

### **Hvis du har brugt for meget ADVATE**

Brug ADVATE præcis som din læge har sagt. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er usikker. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet så hurtigt som muligt, hvis du injicerer mere ADVATE end anbefalet.

### **Hvis du har glemt at bruge ADVATE**

Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Tag i stedet næste, planlagte dosis, og fortsæt i henhold til din læges anvisninger.

### **Hvis du holder op med at bruge ADVATE**

Hold ikke op med at bruge ADVATE uden at kontakte din læge eller sundhedspersonalet.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår en **alvorlig, pludselig allergisk (anafylaktisk) reaktion, skal injektionen stoppes øjeblikkeligt**. Du skal **kontakte din læge straks**, hvis du får en eller flere af følgende tidlige tegn på en allergisk reaktion:

- Udslæt, nældefeber, hævelse, kløen,
- opsvulmede læber og tunge,
- åndedrætsbesvær, besvær med at trække vejret, trykken for brystet,
- generel følelse af utilpashed,
- svimmelhed og tab af bevidsthed.

Ved alvorlige symptomer, som åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse, er omgående lægebehandling påkrævet.

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 brugere), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 brugere). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

**Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 brugere)**

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler).

**Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 10 brugere)**

Hovedpine og feber.

**Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 100 brugere)**

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage)), svimmelhed, influenza, besvimelse, unormal hjerterytme (puls), røde, kløende knopper på huden, ubehag i brystet, blå mærke på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, kløe, øget svedtendens, usædvanlig smag i munden, rødme og varmekølehed i ansigtet, migræne, hukommelsestab, kuldegysninger, diarré, kvalme, opkastning, åndenød, ondt i halsen, infektion i lymfekar, bleghed, øjenbetændelse, udslæt, hedeure, hævede fødder, ankler og hænder, nedsat antal af de røde blodlegemer, forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (monocyter) samt smerter i øvre del af maven eller i nedre del af brystet.

*Ved kirurgiske indgreb*

kateterrelateret infektion, nedsat antal røde blodceller, hævelse af ben og led, forlænget blødning efter fjernelse af dræn, nedsat faktor VIII-niveau og blodansamlinger efter operation.

*Relateret til centralt venekateter (CVAD)*

kateter-relateret infektion, systemisk infektion og blodprop lokalt ved katetret.

**Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)**

potentielt livstruende reaktioner (anafylaksi) og andre allergiske reaktioner (overfølsomhed), almene gener (træthed og manglende energi).

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

**Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger:**

Ud over udvikling af antistoffer (inhibitorer) hos børn, der ikke var behandlet tidligere, og komplikationer i forbindelse med katetre, blev der ikke set alderspecifikke forskelle i bivirkningerne i de kliniske forsøg.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).  
Må ikke nedfryses.

I løbet af opbevaringstiden kan blisterpakningen med produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode og i højst 6 måneder. I dette tilfælde er udløbsdatoen udgangen af denne 6 måneders periode eller den udløbsdato, der er trykt på blisterpakningens etiket, hvis denne dato kommer først. Datoen for, hvornår der er gået 6 måneder efter overflytning til stuetemperatur, skal anføres på produktets karton. Efter opbevaring ved stuetemperatur må produktet ikke sættes tilbage i køleskab.

Blisterpakningen med produktet skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Produktet er til engangsbrug. Kassér ubrugt væske på en passende måde.

Anvend produktet straks efter fuldstændig opløsning af pulveret.

Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **ADVATE indeholder:**

- Aktivt stof: octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII fremstillet med rekombinant DNA-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500, 1000, 1500, 2000 eller 3000 IE octocog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80 og glutathion (reduceret).

*Hætteglas med solvens:* 5 ml sterilt vand til injektionsvæsker

### **Udseende og pakningsstørrelse**

ADVATE er et hvidt til off-white sprødt pulver.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen:**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Østrig  
Tlf: +800 66838470  
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

### **Fremstillere:**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:



**België/Belgique/Belgien**  
Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**  
Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**  
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**  
Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**  
Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**  
Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**  
Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**  
Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**  
Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**  
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**  
Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**  
Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**  
Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**  
Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Nederland**  
Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**  
Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**  
Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**  
Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**  
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**  
Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**  
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22866000  
admin@protoncy.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

---

**Instruktioner for opløsning og indgivelse**

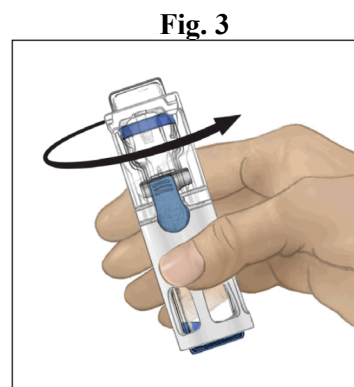
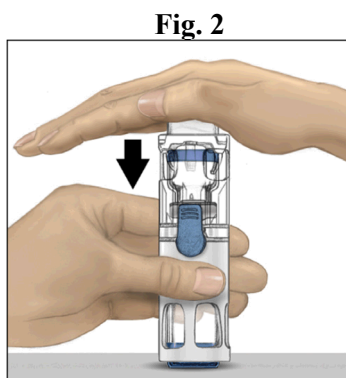
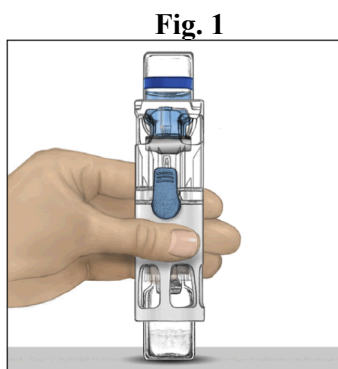
---

ADVATE må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser.

Det anbefales stærkt, at produktets navn og batchnummer registreres, hver gang ADVATE indgives.

**Instruktioner til opløsning**

- Må ikke anvendes efter udløbsdatoen, der fremgår af etiket og karton.
  - Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
  - Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.
1. Hvis produktet fortsat opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
  4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
  5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
  6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.



### Instruktioner i injektion:

Aseptisk teknik er påkrævet under indgivelsen.

Det er nødvendigt at anvende en luer-lock sprøjte ved indgivelse.

### Vigtig information:

- Forsøg ikke selv at foretage injektionen, hvis du ikke har fået speciel træning i dette af din læge eller sygehuspersonalet.
  - Undersøg den tilberedte opløsning for småpartikler og misfarvning inden indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og fri for fremmede partikler).  
Anvend ikke ADVATE, hvis opløsningen er grumset eller ikke fuldstændig opløst.
1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT III.
  2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
  3. Sprøjten frakobles.
  4. Tilslut en butterflynål til sprøjten, og injicer den rekonstituerede opløsning i en vene. Opløsningen bør indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. (se afsnit 4 "Bivirkninger").
  5. Kassér uanvendt opløsning i henhold til lokale retningslinjer.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

### Behandling ved behov

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma-aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
-------------------------------	---	---

<b>Blødning</b>  Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.  Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.  Livstruende blødninger.	20-40  30-60  60-100	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.  Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.  Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>  <i>Mindre</i> inklusive udtrækning af tænder.  <i>Større</i>	30-60  80-100 (præ- og postoperativ)	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.  Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ADVATE til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE
3. Sådan skal du bruge ADVATE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

ADVATE indeholder det aktive stof octocog alfa. Det er en rekombinant human koagulationsfaktor VIII fremstillet ved rekombinant DNA teknologi. Faktor VIII er nødvendig, for at blodet kan størkne og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (en kønsbunden, arvelig blødersygdom) mangler dette stof, eller det virker ikke ordentligt.

ADVATE anvendes til behandling og forebyggelse af blødning til patienter i alle aldersgrupper med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

ADVATE er fremstillet uden tilsætning af protein fra mennesker eller dyr under hele fremstillingsprocessen.

### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE**

#### **Brug ikke ADVATE**

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker, så spørg din læge.

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du bruger ADVATE. Du skal fortælle det til din læge, hvis du før er blevet behandlet med faktor VIII produkter, især hvis du har udviklet inhibitorer (antistoffer). Der kan være en risiko for, at det sker igen. Inhibitorer er antistoffer, der blokerer for faktor VIII og dermed nedsætter den ADVATEs evne til at forebygge eller kontrollere blødning. Udvikling af inhibitorer er

en kendt komplikation ved behandling af hæmofili A. Hvis din blødning ikke kommer under kontrol med ADVATE, skal du straks fortælle det til lægen.

Der er en sjælden risiko for, at du får en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) mod ADVATE. Du bør være opmærksom på tidlige tegn på allergiske reaktioner, så som udslæt, nældefeber, hævelse, kløen, opsvulmede læber og tunge, åndedrætsbesvær, besværet åndedræt, trykken for brystet, generel følelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være de første tegn på et anafylaktisk shock, der desuden kan omfatte ekstrem svimmelhed, besvimelse og ekstremt svært ved at trække vejret.

Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du straks stoppe injektionen og kontakte din læge eller sundhedspersonalet. Alvorlige symptomer som f.eks. åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse kræver omgående lægebehandling.

#### *Patienter der udvikler faktor VIII-inhibitorer*

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADVATE.

#### **Børn og voksne**

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn (i alderen 0 til 18 år).

#### **Brug af anden medicin sammen med ADVATE**

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

#### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

ADVATE har ingen indflydelse på din evne til at køre bil, motorcykel eller cykel eller til at arbejde med værktøj og maskiner.

#### **ADVATE indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

#### **Forkert indgivelse af ADVATE**

Forkert indgivelse (injektion i en arterie eller uden for blodåren) bør undgås, da der kan opstå milde, kortvarige reaktioner på injektionsstedet, f.eks. udslæt og rødmen.

### **3. Sådan skal du bruge ADVATE**

Behandling med ADVATE vil blive sat i gang af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge vil beregne din ADVATE-dosis (i internationale enheder eller IE) ud fra din tilstand og din vægt, og ud fra om ADVATE skal bruges til at forebygge eller stoppe blødning. Hvor tit du skal tage ADVATE afhænger af, hvor godt det virker for dig. Normalt er erstatningsbehandling med ADVATE en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

### Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis octocog alfa vil ligge mellem 20 til 40 IE pr. kg legemsvægt, som indgives med 2 til 3 dages mellemrum. Dog kan det i nogle tilfælde, især hos yngre patienter, være nødvendigt med et øget dosis-interval eller en højere dosis.

### Behandling af blødning

Udregning af din dosis af octocog alfa er afhængig af din legemsvægt samt af det faktor VIII-niveau, der skal nås. Omfang samt blødningssted har betydning for det faktor VIII-niveau, der skal opnås.

$$\text{Dosis IE} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{den ønskede faktor VIII-stigning (\% af normal)} \times 0,5$$

Hvis du mener, at ADVATE ikke virker godt nok, skal du fortælle det til din læge.

Din læge vil med passende mellemrum foretage nødvendige laboratorietests for at sikre, at du har tilstrækkelige faktor VIII-niveauer. Dette er især vigtigt, hvis du skal have udført en større operation.

### **Anvendelse hos børn og voksne (i alderen 0 til 18 år)**

Til behandling af blødning afviger dosen til børn ikke fra den, der gives til voksne patienter.

Til forebyggelse af blødninger hos børn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE pr. kg.

legemsvægt 3 til 4 gange om ugen. Indgivelse af ADVATE til børn (intravenøst) afviger ikke fra indgivelse til voksne. Et centralt venekateter kan være nødvendigt for at tillade hyppige infusioner af faktor VIII-produkter.

På grund af den mindre injektionsvolumen, hvis ADVATE opløses i 2 ml, er der endnu mindre tid til at reagere, hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner under en injektion. Vær derfor særligt forsigtig under injektion af ADVATE opløst i 2 ml, især hos børn.

### **Sådan gives ADVATE**

ADVATE injiceres normalt i en vene (intravenøst) af din læge eller sygeplejerske eller dig selv, efter du har fået den nødvendige træning. Til sidst i denne indlægsseddel finde du en detaljeret instruktion til selv-indgivelse.

### **Hvis du har brugt for meget ADVATE**

Brug ADVATE præcis som din læge har sagt. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er usikker. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet så hurtigt som muligt, hvis du injicerer mere ADVATE end anbefalet.

### **Hvis du har glemt at bruge ADVATE**

Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Tag i stedet næste, planlagte dosis, og fortsæt i henhold til din læges anvisninger.

### **Hvis du holder op med at bruge ADVATE**

Hold ikke op med at bruge ADVATE uden at kontakte din læge eller sundhedspersonalet.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår en **alvorlig, pludselig allergisk (anafylaktisk) reaktion, skal injektionen stoppes øjeblikkeligt**. Du skal **kontakte din læge straks**, hvis du får en eller flere af følgende tidlige tegn på en allergisk reaktion:

- Udslæt, nældefeber, hævelse, kløen,
- opsvulmede læber og tunge,
- åndedrætsbesvær, besvær med at trække vejret, trykken for brystet,

- generel følelse af utilpashed,
- svimmelhed og tab af bevidsthed.

Ved alvorlige symptomer, som åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse, er omgående lægebehandling påkrævet.

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 brugere), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 brugere). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

#### **Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 brugere)**

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler).

#### **Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 10 brugere)**

Hovedpine og feber.

#### **Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 100 brugere)**

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage)), svimmelhed, influenza, besvimelse, unormal hjerterytme (puls), røde, kløende knopper på huden, ubehag i brystet, blå mærke på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, kløe, øget svedtendens, usædvanlig smag i munden, rødme og varmekølehed i ansigtet, migræne, hukommelsestab, kuldegysninger, diarré, kvalme, opkastning, åndenød, ondt i halsen, infektion i lymfekar, bleghed, øjenbetændelse, udslæt, hedeure, hævede fødder, ankler og hænder, nedsat antal af de røde blodlegemer, forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (monocytter) samt smerter i øvre del af maven eller i nedre del af brystet.

#### *Ved kirurgiske indgreb*

kateterrelateret infektion, nedsat antal røde blodceller, hævelse af ben og led, forlænget blødning efter fjernelse af dræn, nedsat faktor VIII-niveau og blodansamlinger efter operation.

#### *Relateret til centralt venekateter (CVAD)*

kateter-relateret infektion, systemisk infektion og blodprop lokalt ved katetret.

#### **Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)**

potentielt livstruende reaktioner (anafylaksi) og andre allergiske reaktioner (overfølsomhed), almene gener (træthed og manglende energi).

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### **Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger:**

Ud over udvikling af antistoffer (inhibitorer) hos børn, der ikke var behandlet tidligere, og komplikationer i forbindelse med katetre, blev der ikke set alderspecifikke forskelle i bivirkningerne i de kliniske forsøg.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.



## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

I løbet af opbevaringstiden kan hætteglasset med pulver opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode og i højst 6 måneder. I dette tilfælde er udløbsdatoen udgangen af denne 6 måneders periode eller den udløbsdato, der er tryk på hætteglassets etiket, hvis denne dato kommer først. Datoen for, hvornår der er gået 6 måneder efter overflytning til stuetemperatur, skal anføres på produktets karton. Efter opbevaring ved stuetemperatur må produktet ikke sættes tilbage i køleskab.

Hætteglasset skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Produktet er til engangsbrug. Kassér ubrugt væske på en passende måde.

Anvend produktet straks efter fuldstændig opløsning af pulveret.

Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### ADVATE indeholder:

- Aktivt stof: octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII fremstillet med rekombinant DNA-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500, 1000 eller 1500 IE octocog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80 og glutathion (reduceret).

*Hætteglas med solvens:* 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker

### Udseende og pakningsstørrelse

ADVATE er et hvidt til off-white sprødt pulver.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Hver pakning indeholder også et udstyr til rekonstitution (BAXJECT II).

### Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

A-1221 Wien

Østrig

Tlf: +800 66838470

e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

**Fremstillere:**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22866000  
admin@protoncy.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

---


**Instruktioner for opløsning og indgivelse**

Anvend en aseptisk teknik under opløsning af opløsningen og ved indgivelse.

Ved tilberedning af opløsningen skal det steriliserede vand til injektionsvæsker og udstyret til opløsning, som følger med hver pakning af ADVATE, anvendes. ADVATE må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser.

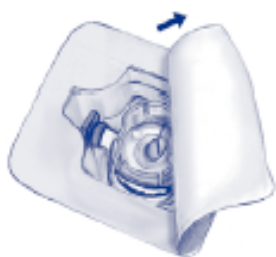
Det anbefales stærkt, at produktets navn og batchnummer registreres, hver gang ADVATE indgives.

**Instruktioner til opløsning**

- Må ikke anvendes efter udløbsdatoen, der fremgår af etiket og karton.
  - Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse, som vist med dette symbol: .
  - Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.
1. Hvis produktet er opbevaret i køleskab, tages både ADVATE pulver og sterilt vand til injektionsvæsker, hætteglas med solvens ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Fjern kapslerne fra pulver- og solvens-hætteglassene.

4. Rens propperne med alkoholkompresser. Anbring hætteglassene på en jævn, ren overflade.
5. Åben pakningen med BAXJECT II-udstyret ved at trække papirlåget af uden at røre indersiden (Fig. A). Fjern ikke udstyret fra pakningen. Anvend ikke BAXJECT II-udstyret, hvis den sterile pakning er beskadiget eller viser tegn på forringelse.
6. Vend pakningen om og indsæt den klare plastik-spike gennem proppen på solvenset. Tag fat om pakningens kanter og træk emballagen af BAXJECT II (Fig. B). Fjern ikke den blå hætte fra BAXJECT II-udstyret.
7. Til rekonstitution må kun anvendes sterilt vand til injektionsvæsker samt udstyret til rekonstitution, som findes i pakningen. Med BAXJECT II fastgjort til solvens-hætteglasset vendes systemet om, således at solvens-hætteglasset er foroven på udstyret. Indsæt den hvide plastik-spike gennem ADVATE-pulverproppen. Vakuumbet vil trække solvenset ind i ADVATE-pulverhætteglasset (Fig. C).
8. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. a**



**Fig. b**



**Fig. c**



### Instruktioner i injektion:

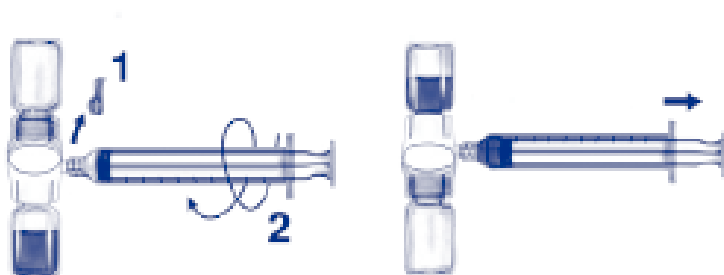
Det er nødvendigt at anvende en luer-lock sprøjte ved indgivelse.

#### Vigtig information:

- Forsøg ikke selv at foretage injektionen, hvis du ikke har fået speciel træning i dette af din læge eller sygehuspersonalet.
  - Undersøg den tilberedte opløsning for småpartikler og misfarvning inden indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og fri for fremmede partikler). Anvend ikke ADVATE, hvis opløsningen er grumset eller ikke fuldstændig opløst.
1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT II. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT II (Fig. d).
  2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (Fig. E).
  3. Sprøjten frakobles.
  4. Tilslut en butterflynål til sprøjten, og injicer den rekonstituerede opløsning i en vene. Opløsningen bør indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. (se afsnit 4 "Bivirkninger").
  5. Kassér uanvendt opløsning i henhold til lokale retningslinjer.

**Fig. d**

**Fig. e**



Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

#### Behandling ved behov

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma-aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> inklusive udtrækning af tænder.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**ADVATE 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**  
**ADVATE 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning**

octocog alfa (rekombinant humant koagulationsfaktor VIII)

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ADVATE til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE
3. Sådan skal du bruge ADVATE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

ADVATE indeholder det aktive stof octocog alfa. Det er en rekombinant human koagulationsfaktor VIII fremstillet ved rekombinant DNA teknologi. Faktor VIII er nødvendig, for at blodet kan størkne og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (en kønsbunden, arvelig blødersygdom) mangler dette stof, eller det virker ikke ordentligt.

ADVATE anvendes til behandling og forebyggelse af blødning til patienter i alle aldersgrupper med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

ADVATE er fremstillet uden tilsætning af protein fra mennesker eller dyr under hele fremstillingsprocessen.

### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADVATE**

#### **Brug ikke ADVATE**

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk overfor muse- eller hamsterprotein.

Hvis du er usikker, så spørg din læge.

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du bruger ADVATE. Du skal fortælle det til din læge, hvis du før er blevet behandlet med faktor VIII produkter, især hvis du har udviklet inhibitorer (antistoffer). Der kan være en risiko for, at det sker igen. Inhibitorer er antistoffer, der blokerer for faktor VIII og dermed nedsætter den ADVATEs evne til at forebygge eller kontrollere blødning. Udvikling af inhibitorer er

en kendt komplikation ved behandling af hæmofili A. Hvis din blødning ikke kommer under kontrol med ADVATE, skal du straks fortælle det til lægen.

Der er en sjælden risiko for, at du får en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) mod ADVATE. Du bør være opmærksom på tidlige tegn på allergiske reaktioner, så som udslæt, nældefeber, hævelse, kløen, opsvulmede læber og tunge, åndedrætsbesvær, besværet åndedræt, trykken for brystet, generel følelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være de første tegn på et anafylaktisk shock, der desuden kan omfatte ekstrem svimmelhed, besvimelse og ekstremt svært ved at trække vejret.

Hvis du får nogle af disse symptomer, skal du straks stoppe injektionen og kontakte din læge eller sundhedspersonalet. Alvorlige symptomer som f.eks. åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse kræver omgående lægebehandling.

#### *Patienter der udvikler faktor VIII-inhibitorer*

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADVATE.

#### **Børn og voksne**

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn (i alderen 0 til 18 år).

#### **Brug af anden medicin sammen med ADVATE**

Fortæl det til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

#### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

ADVATE har ingen indflydelse på din evne til at køre bil, motorcykel eller cykel eller til at arbejde med værktøj og maskiner.

#### **ADVATE indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

#### **Forkert indgivelse af ADVATE**

Forkert indgivelse (injektion i en arterie eller uden for blodåren) bør undgås, da der kan opstå milde, kortvarige reaktioner på injektionsstedet, f.eks. udslæt og rødmen.

### **3. Sådan skal du bruge ADVATE**

Behandling med ADVATE vil blive sat i gang af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge vil beregne din ADVATE-dosis (i internationale enheder eller IE) ud fra din tilstand og din vægt, og ud fra om ADVATE skal bruges til at forebygge eller stoppe blødning. Hvor tit du skal tage ADVATE afhænger af, hvor godt det virker for dig. Normalt er erstatningsbehandling med ADVATE en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

### Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis octocog alfa vil ligge mellem 20 til 40 IE pr. kg legemsvægt, som indgives med 2 til 3 dages mellemrum. Dog kan det i nogle tilfælde, især hos yngre patienter, være nødvendigt med et øget dosis-interval eller en højere dosis.

### Behandling af blødning

Udregning af din dosis af octocog alfa er afhængig af din legemsvægt samt af det faktor VIII-niveau, der skal nås. Omfang samt blødningssted har betydning for det faktor VIII-niveau, der skal opnås.

$$\text{Dosis IE} = \text{legemsvægt (kg)} \times \text{den ønskede faktor VIII-stigning (\% af normal)} \times 0,5$$

Hvis du mener, at ADVATE ikke virker godt nok, skal du fortælle det til din læge.

Din læge vil med passende mellemrum foretage nødvendige laboratorietests for at sikre, at du har tilstrækkelige faktor VIII-niveauer. Dette er især vigtigt, hvis du skal have udført en større operation.

### **Anvendelse hos børn og voksne (i alderen 0 til 18 år)**

Til behandling af blødning afviger dosen til børn ikke fra den, der gives til voksne patienter.

Til forebyggelse af blødninger hos børn under 6 år anbefales doser på 20 til 50 IE pr. kg.

legemsvægt 3 til 4 gange om ugen. Indgivelse af ADVATE til børn (intravenøst) afviger ikke fra indgivelse til voksne. Et centralt venekateter kan være nødvendigt for at tillade hyppige infusioner af faktor VIII-produkter.

På grund af den mindre injektionsvolumen, hvis ADVATE opløses i 2 ml, er der endnu mindre tid til at reagere, hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner under en injektion. Vær derfor særligt forsigtig under injektion af ADVATE opløst i 2 ml, især hos børn.

### **Sådan gives ADVATE**

ADVATE injiceres normalt i en vene (intravenøst) af din læge eller sygeplejerske eller dig selv, efter du har fået den nødvendige træning. Til sidst i denne indlægsseddel finde du en detaljeret instruktion til selv-indgivelse.

### **Hvis du har brugt for meget ADVATE**

Brug ADVATE præcis som din læge har sagt. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du er usikker. Kontakt lægen eller sundhedspersonalet så hurtigt som muligt, hvis du injicerer mere ADVATE end anbefalet.

### **Hvis du har glemt at bruge ADVATE**

Du må ikke injicere en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Tag i stedet næste, planlagte dosis, og fortsæt i henhold til din læges anvisninger.

### **Hvis du holder op med at bruge ADVATE**

Hold ikke op med at bruge ADVATE uden at kontakte din læge eller sundhedspersonalet.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis der opstår en **alvorlig, pludselig allergisk (anafylaktisk) reaktion, skal injektionen stoppes øjeblikkeligt**. Du skal **kontakte din læge straks**, hvis du får en eller flere af følgende tidlige tegn på en allergisk reaktion:

- Udslæt, nældefeber, hævelse, kløen,
- opsvulmede læber og tunge,
- åndedrætsbesvær, besvær med at trække vejret, trykken for brystet,
- generel følelse af utilpashed,



- svimmelhed og tab af bevidsthed.

Ved alvorlige symptomer, som åndedrætsbesvær og (næsten) besvimelse, er omgående lægebehandling påkrævet.

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 brugere), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 brugere). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

**Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 brugere)**

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler).

**Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 10 brugere)**

Hovedpine og feber.

**Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 100 brugere)**

Udvikling af antistoffer (inhibitorer) mod faktor VIII (hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage)), svimmelhed, influenza, besvimelse, unormal hjerterytme (puls), røde, kløende knopper på huden, ubehag i brystet, blå mærke på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, kløe, øget svedtendens, usædvanlig smag i munden, rødme og varmekølehed i ansigtet, migræne, hukommelsestab, kuldegysninger, diarré, kvalme, opkastning, åndenød, ondt i halsen, infektion i lymfekar, bleghed, øjenbetændelse, udslæt, hedeure, hævede fødder, ankler og hænder, nedsat antal af de røde blodlegemer, forhøjet antal af en type hvide blodlegemer (monocyter) samt smerter i øvre del af maven eller i nedre del af brystet.

*Ved kirurgiske indgreb*

kateterrelateret infektion, nedsat antal røde blodceller, hævelse af ben og led, forlænget blødning efter fjernelse af dræn, nedsat faktor VIII-niveau og blodansamlinger efter operation.

*Relateret til centralt venekateter (CVAD)*

kateter-relateret infektion, systemisk infektion og blodprop lokalt ved katetret.

**Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)**

potentielt livstruende reaktioner (anafylaksi) og andre allergiske reaktioner (overfølsomhed), almene gener (træthed og manglende energi).

Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

**Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger:**

Ud over udvikling af antistoffer (inhibitorer) hos børn, der ikke var behandlet tidligere, og komplikationer i forbindelse med katetre, blev der ikke set alderspecifikke forskelle i bivirkningerne i de kliniske forsøg.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

I løbet af opbevaringstiden kan blisterpakningen med produktet opbevares ved stuetemperatur (ved højst 25 °C) i en enkelt periode og i højst 6 måneder. I dette tilfælde er udløbsdatoen udgangen af denne 6 måneders periode eller den udløbsdato, der er trykt på blisterpakningens etiket, hvis denne dato kommer først. Datoen for, hvornår der er gået 6 måneder efter overflytning til stuetemperatur, skal anføres på produktets karton. Efter opbevaring ved stuetemperatur må produktet ikke sættes tilbage i køleskab.

Blisterpakningen med produktet skal opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Produktet er til engangsbrug. Kassér ubrugt væske på en passende måde.

Anvend produktet straks efter fuldstændig opløsning af pulveret.

Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### ADVATE indeholder:

- Aktivt stof: octocog alfa (human koagulationsfaktor VIII fremstillet med rekombinant DNA-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500, 1000 eller 1500 IE octocog alfa.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumchlorid, histidin, trehalose, calciumchlorid, trometamol, polysorbat 80 og glutathion (reduceret).

*Hætteglas med solvens:* 2 ml sterilt vand til injektionsvæsker

### Udseende og pakningsstørrelse

ADVATE er et hvidt til off-white sprødt pulver.

Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Østrig  
Tlf: +800 66838470  
e-mail: medinfoEMEA@takeda.com

### Fremstillere:

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMA@takeda.com

**Κύπρος**

Proton Medical (Cyprus) Ltd  
Τηλ.: +357 22866000  
admin@protoncy.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMA@takeda.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

---

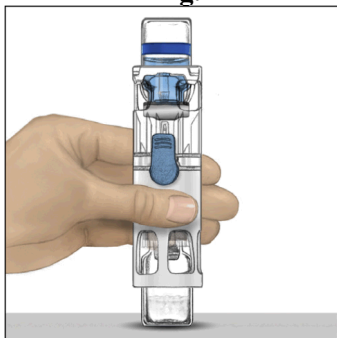
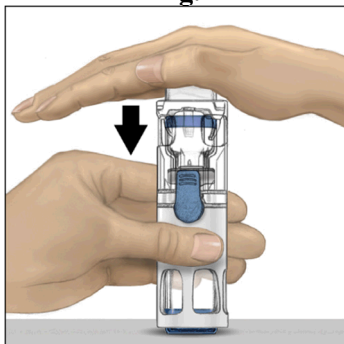
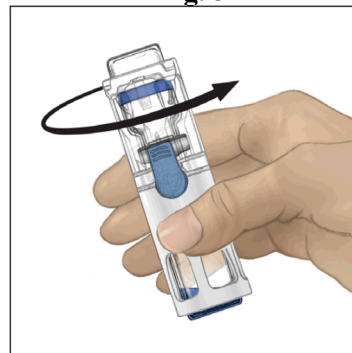
**Instruktioner for opløsning og indgivelse**

ADVATE må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser.

Det anbefales stærkt, at produktets navn og batchnummer registreres, hver gang ADVATE indgives.

**Instruktioner til opløsning**

- Må ikke anvendes efter udløbsdatoen, der fremgår af etiket og karton.
  - Må ikke anvendes, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisterpakningen.
  - Opbevar ikke produktet i køleskab efter opløsning.
1. Hvis produktet fortsat opbevares i et køleskab, tages den forseglede blisterpakning (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som på forhånd er samlet med systemet til rekonstitution) ud af køleskabet og bringes til rumtemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
  2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
  3. Åbn pakningen med ADVATE ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisterpakningen.
  4. Anbring ADVATE på en jævn overflade med solvens-hætteglasset øverst (Fig. 1). Solvens-hætteglasset har en blå stribe. Fjern ikke den blå hætte. Dette gøres på et senere trin.
  5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med ADVATE i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod solvens-hætteglasset, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med ADVATE (Fig. 2). Vend eller vip ikke systemet før overførslen er helt afsluttet.
  6. Kontroller, at solvenset er fuldstændigt overført. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Vær sikker på, at ADVATE-pulveret er fuldstændig opløst, ellers vil den rekonstituerede opløsning ikke passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

**Fig. 1****Fig. 2****Fig. 3****Instruktioner i injektion:**

Aseptisk teknik er påkrævet under indgivelsen.

Det er nødvendigt at anvende en luer-lock sprøjte ved indgivelse.

Vigtig information:

- Forsøg ikke selv at foretage injektionen, hvis du ikke har fået speciel træning i dette af din læge eller sygehuspersonalet.
  - Undersøg den tilberedte opløsning for småpartikler og misfarvning inden indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og fri for fremmede partikler).  
Anvend ikke ADVATE, hvis opløsningen er grumset eller ikke fuldstændig opløst.
1. Fjern den blå hætte fra BAXJECT III. Træk ikke luft ind i sprøjten. Tilslut sprøjten til BAXJECT III.
  2. Vend systemet på hovedet (hætteglasset med den rekonstituerede opløsning skal være foroven). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage.
  3. Sprøjten frakobles.
  4. Tilslut en butterflynål til sprøjten, og injicer den rekonstituerede opløsning i en vene. Opløsningen bør indgives langsomt, ved en hastighed bestemt af patientens velbefindende, og må ikke overstige 10 ml per minut. (se afsnit 4 ”Bivirkninger”).
  5. Kassér uanvendt opløsning i henhold til lokale retningslinjer.

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Behandling ved behov

I tilfælde af følgende hæmorrhagiske tilstande bør faktor VIII-aktiviteten ikke være mindre end det anførte plasma-aktivitetsniveau (i % af normal eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Følgende skema kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Dosen samt hyppigheden for indgivelse bør tilpasses det kliniske respons i hvert enkelt tilfælde. Under visse omstændigheder (f.eks. i tilfælde af en lav titer-inhibitor) kan det være nødvendigt at indgive større doser end dem, som beregnes ved brug af formelen.

Blødningsgrad/type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Hyppighed af doser (timer)/behandlingsvarighed (dage)
<b>Blødning</b>		
Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20-40	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden, kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er begyndt.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30-60	Gentag injektionen hver 12. til 24. time (8. til 24. time for patienter under 6 år) i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut nedsat funktion er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60-100	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 12. time for patienter under 6 år), indtil faren er drevet over.
<b>Kirurgi</b>		
<i>Mindre</i> inklusive udtrækning af tænder.	30-60	Hver 24. time (12. til 24. time for patienter under 6 år), mindst 1 dag, indtil opheling er begyndt.
<i>Større</i>	80-100 (præ- og postoperativ)	Gentag injektionen hver 8. til 24. time (6. til 24. time for patienter under 6 år), indtil passende sårheling, herefter fortsættes behandling i yderligere mindst 7 dage for at vedligeholde en faktor VIII –aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).