

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa 250 UI. După reconstituire, ADVATE conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa aproximativ 50 UI pe ml.

Potența (Unități Internaționale) este determinată utilizând analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a ADVATE este de aproximativ 4 520-11 300 UI/mg proteină. Octocog alfa (factor VIII de coagulare uman (rADN)) este o proteină purificată care are 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnica ADN-ului recombinant, în celulele ovariene de hamster chinez (COH). Preparat fără adăugarea, în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală, a niciunei alte proteine derivată umană sau animală (exogenă).

### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,45 mmol sodiu (10 mg) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: Soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu ADVATE trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și având la dispoziție echipament pentru resuscitare, disponibil imediat în cazul unei reacții anafilactice.

### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt în concordanță cu standardele actuale OMS pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie procentual (raportat la activitatea normală a plasmei), fie în unități internaționale (în conformitate cu standardul internațional pentru factorul VIII din plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### Tratamentul la cerere

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități (UI) necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor VIII (\%)} \times 0,5.$$

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul recomandat de activitate plasmatică (exprimat în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 de mai jos poate fi folosit ca ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice sau intervențiilor chirurgicale.

<b>Tabel 1 Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale</b>		
<b>Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Cantitatea și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Pe parcursul tratamentului se recomandă ajustarea dozelor și a frecvenței de administrare a injecțiilor repetate în funcție de nivelul plasmatic al factorului VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare *in vivo* și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.

#### Copii și adolescenți

Pentru tratamentul la cerere, dozele de tratament la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă de cele de la adulți. În cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani, pentru profilaxie se recomandă administrarea unor doze de 20-50 UI factor VIII pe kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână.

#### Mod de administrare

ADVATE trebuie administrat pe cale intravenoasă. În cazul în care administrarea se face de către o altă persoană decât personal medical calificat este necesară instruirea acesteia.

Rata de administrare trebuie stabilită la o cantitate care asigură confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, nu conține particule străine și are un pH cuprins între 6,7 și 7,3.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele de șoarece sau hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La pacienții la care s-a administrat ADVATE au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv șoc anafilactic. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.

După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

#### Complicații asociate cateterului în timpul tratamentului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

#### Considerații privind excipienții

##### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE unui pacient să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### Copii și adolescenți:

Atenționările și precauțiile pentru utilizare enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii referitoare la interacțiunea ADVATE cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII referitoare la reproducerea la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea de factor VIII în timpul sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice cu ADVATE au inclus 418 subiecți cu cel puțin o expunere la ADVATE; pe parcursul acestora s-au raportat 93 de reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM apărute au fost reprezentate de dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII, cefalee; și febră.

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate (care pot include angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, bufeuri, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost rar observate și, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Este posibilă dezvoltarea anticorpilor față de proteinele de șoarece și/sau hamster, determinând apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADVATE. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

### Tabel cu descrierea succintă a reacțiilor adverse

Tabelul 2 următor prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile clinice și din raportări spontane. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Infecții și infestări	Gripă	Mai puțin frecvente
	Laringită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfactice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) <sup>d</sup> Foarte frecvente (PNA) <sup>d</sup>
	Limfangită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate <sup>c</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Modificarea gustului	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Infламаția ochilor	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
	Bufeuri	Mai puțin frecvente
	Paloare	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Mai puțin frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Mai puțin frecvente
	Greață	Mai puțin frecvente

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA</b> <b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
	Vărsături	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Frecvente
	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul toracelui anterior	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul toracelui	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
	Stare generală proastă	Mai puțin frecvente
	Hematom la nivelul locului de puncționare a vasului	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Cu frecvență necunoscută
	Reacții la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută
	Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creștere a numărului de monocite	Mai puțin frecvente
	Factorul VIII al coagulării scăzut <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
	Hematocrit scăzut	Mai puțin frecvente
	Teste de laborator anormale	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Complicații post-procedurale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie post-procedurală	Mai puțin frecvente
	Reacții la locul procedurii	Mai puțin frecvente

a) Calculat pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat ADVATE (418).

b) La un pacient s-a observat scăderea neașteptată a nivelului factorului VIII de coagulare în timpul perfuziei continue cu ADVATE, postoperator (zilele 10-14 postoperator). Hemostaza s-a menținut în permanență în timpul acestei perioade, iar atât nivelul plasmatic de factor VIII cât și rata de clearance au revenit la niveluri corespunzătoare până în ziua 15 postoperator. Testele pentru decelarea inhibitorului de factor VIII efectuate după terminarea perfuziei continue și la sfârșitul studiului au fost negative.

c) RAM explicate în secțiunea de mai jos.

d) Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### RAM specifice reziduurilor provenite din procesul de fabricație

Din cei 229 de pacienți tratați, testați pentru a detecta anticorpii față de proteina produsă în celulele ovarene de hamster chinez (CHO), în 3 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă a titrurilor, în 4 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele, dar nu au fost alte simptome clinice. Dintre cei 229 de pacienți tratați și testați pentru a detecta prezența anticorpilor față de IgG murină, în 10 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă, în 2 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele. Patru dintre acești pacienți au raportat efecte adverse izolate incluzând urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și o ușoară eozinofilie pe parcursul expunerilor repetate la produsul în studiu.

#### Hipersensibilitate

Reacțiile de tip alergic includ șocul anafilactic și s-au manifestat ca amețeală, paretezii, erupții cutanate tranzitorii, bufeuri, tumefierea feței, urticarie și prurit.

#### Copii și adolescenți

Cu excepția dezvoltării anticorpilor inhibitori la copii și adolescenții netratați anterior și a complicațiilor legate de cateter, în cadrul studiilor clinice nu s-au înregistrat RAM specifice vârstei.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factorul VIII de coagulare, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. ADVATE conține factorul VIII recombinant al coagulării (octocog alfa), o glicoproteină care este echivalentă biologic cu glicoproteina factorului VIII derivată din plasma umană.

Octocog alfa este o glicoproteină alcătuită din 2332 aminoacizi, cu o masă moleculară de aproximativ 280 kD. Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, octocog alfa se leagă de Factorul von Willebrand endogen din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat are rol de cofactor pentru Factorul IX activat, accelerând conversia Factorului X în Factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se formează cheagul.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, datorată nivelurilor scăzute ale activității factorului VIII ceea ce are drept consecință hemoragia masivă la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Nivelurile plasmatică ale factorului VIII sunt crescute prin terapie de substituție, permițând, astfel, o corectare temporară a deficitului de factor și oprirea tendinței la sângerare.

Au fost adunate date privind Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienții cu anticorpi inhibitori. În cadrul unui sub-studiu la pacienți netratați anterior – studiul 060103, a fost documentat tratamentul ITI la 11 asemenea cazuri. S-a efectuat o revizuire retrospectivă a diagramelor pentru 30 de pacienți copii și adolescenți privind ITI (în studiul 060703). Un registru prospectiv non-intervențional (PASS-INT-004) a documentat ITI la un număr de 44 pacienți copii, adolescenți și adulți, din care 36 au efectuat terapia ITI. Datele au arătat că se poate realiza toleranța imună.

În studiul 060201, au fost comparate două scheme de tratament profilactic pe termen lung la 53 de pacienți tratați anterior: o schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic (cu administrarea a 20 până la 80 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de  $72 \pm 6$  ore,  $n=23$ ), cu o schemă de dozare profilactică standard (20 până la 40 UI/kg la fiecare  $48 \pm 6$  ore,  $n=30$ ). Schema de tratament ghidată farmacocinetic (calculată cu o formulă specifică) a avut scopul de a menține valoarea minimă a factorului VIII  $\geq 1\%$  în intervalul de 72 ore dintre administrări. Datele obținute în acest studiu au demonstrat că cele două scheme de tratament profilactic sunt comparabile în ceea ce privește reducerea ratei de sângerare.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADVATE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) în „Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) care au dezvoltat inhibitori de factor VIII” și „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile farmacocinetice cu ADVATE s-au realizat la pacienți, cu hemofilie A severă spre moderat severă (valori de referință ale factorului VIII  $\leq 2\%$ ) tratați anterior. Analiza eşantioanelor de plasmă a fost efectuată într-un laborator central, utilizând un test de coagulare cu o singură fază. Parametrii farmacocinetici au fost adunați de la 195 de pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII  $< 1\%$ ) și au fost incluși în setul de analiză a parametrilor farmacocinetici pentru fiecare protocol. Categoriile acestor analize pentru copii mici (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 2$  ani), copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 5$  ani), copii mari (cu vârsta cuprinsă între 5 și  $< 12$  ani), adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani) și adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) au fost utilizate pentru a rezuma parametrii farmacocinetici, iar vârsta a fost considerată vârsta în momentul perfuziei.

<b>Tabel 3</b> Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru ADVATE, împărțiți pe grupe de vârstă, la pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametru (medie ± deviație standard)</b>	<b>Copii mici (n=5)</b>	<b>Copii (n=30)</b>	<b>Copii mari (n=18)</b>	<b>Adolescenți (n=33)</b>	<b>Adulți (n=109)</b>
ASC totală (UI*ore/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperare incrementală corectată la Cmax (UI/dl per UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Timp de înjumătățire (ore)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrație plasmatică maximă după perfuzie (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Timpul mediu de rezidență (ore)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volum de distribuție la starea de echilibru (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a)</sup> Calculată ca (Cmax – valoare de referință factor VIII) împărțită la doza în UI/kg, unde Cmax este valoarea maximă după perfuzie a factorului VIII.

Siguranța și eficacitatea hemostatică a ADVATE la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la adulți. La pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 6 ani), recuperarea corectată și timpul de înjumătățire terminal a fost cu aproximativ 20% mai mică decât la adulți, ceea ce poate parțial corespunde unui volum plasmatic mai mare pe kilogram.

Nu sunt disponibile alte date farmacocinetice pentru ADVATE la pacienți care nu au beneficiat de tratament anterior.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța, toxicologia acută, toxicitatea, după doze repetate, toxicitatea locală și genotoxicitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol  
Clorură de sodiu  
Histidină  
Trehaloză  
Clorură de calciu  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (reduc)

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Doi ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au demonstrat că valabilitatea medicamentului după reconstituire este de 3 ore la temperaturi de 25°C.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: A se păstra flaconul cu produs în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

ADVATE cu sistemul BAXJECT III: A se păstra blisterul sigilat în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atât flaconul cu pulbere, cât și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt din sticlă clasa I, închise cu dopuri de cauciuc clorobutilic sau bromobutilic. Produsul este furnizat într-una dintre următoarele configurații:

- ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon ce conține 5 ml cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).
- ADVATE cu sistemul BAXJECT III: Fiecare ambalaj conține un sistem BAXJECT III gata de utilizare, într-un blister sigilat (flaconul cu pulbere și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt preasamblate cu sistemul pentru reconstituire).

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADVATE se administrează intravenos după reconstituirea produsului.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual pentru a descoperi eventualele particule străine și/sau decolorări.

După reconstituire soluția este limpede, incoloră și nu conține particule străine.

A nu se utiliza soluții tulburi sau care conțin depozite.

- Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.
- A se utiliza în primele trei ore după reconstituire.
- Nu pastrați la frigider preparatul după reconstituire.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Reconstituirea cu dispozitivul BAXJECT II:

- Pentru reconstituire utilizați numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire disponibile în ambalaj.
  - A nu se utiliza în cazul în care dispozitivul BAXJECT II, sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  - Utilizați o tehnică aseptică
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfășcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.
  7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizate în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
  8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. a

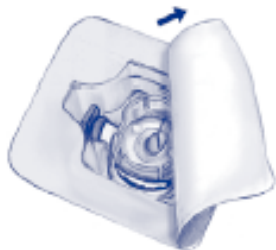


Fig. b

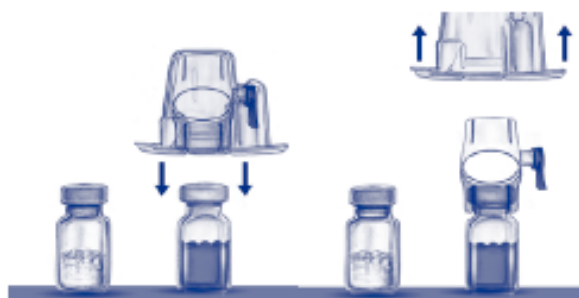


Fig. c



### Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

- A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
  4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
  5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
  6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. 1

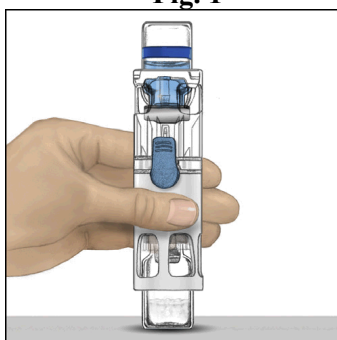


Fig. 2

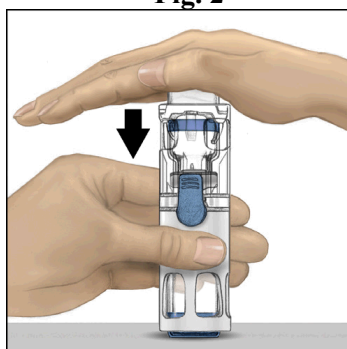
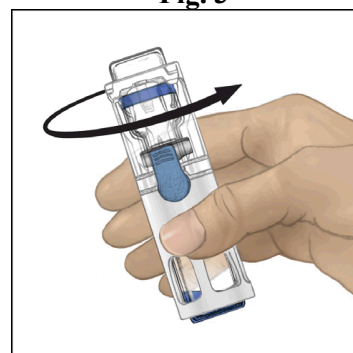


Fig. 3



### Administrație:

Utilizați o tehnică aseptică:

Înainte de administrare, medicamentele care se administrează parenteral trebuie verificate, pentru a nu exista particule vizibile, ori de câte ori soluția și flaconul permit acest lucru. Se va utiliza numai soluția limpede și incoloră.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II / BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.

4. Ataşaţi un ac fluture la seringă. Injectaţi intravenos. Soluţia trebuie dministrată încet cu o rată determinată de gradul de confort al pacientului, care să nu depăşească 10 ml pe minut. Frecvenţa pulsului trebuie determinată înainte şi în timpul administrării ADVATE. În cazul apariţiei unei creşteri semnificative, reducerea ratei de administrare sau întreruperea temporară a injectării permite, de obicei, dispariţia rapidă a simptomatologiei (vezi pct 4.4 şi 4.8).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa 500 UI. După reconstituire, ADVATE conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa aproximativ 100 UI pe ml.

Potența (Unități Internaționale) este determinată utilizând analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a ADVATE este de aproximativ 4 520-11 300 UI/mg proteină. Octocog alfa (factor VIII de coagulare uman (rADN)) este o proteină purificată care are 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnica ADN-ului recombinant, în celulele ovariene de hamster chinez (COH). Preparat fără adăugarea, în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală, a niciunei alte proteine derivată umană sau animală (exogenă).

### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,45 mmol sodiu (10 mg) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: Soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu ADVATE trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și având la dispoziție echipament pentru resuscitare, disponibil imediat în cazul unei reacții anafilactice.

### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt în concordanță cu standardele actuale OMS pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie procentual (raportat la activitatea normală a plasmei), fie în unități internaționale (în conformitate cu standardul internațional pentru factorul VIII din plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### Tratamentul la cerere

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități (UI) necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor VIII (\%)} \times 0,5.$$

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul recomandat de activitate plasmatică (exprimat în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 de mai jos poate fi folosit ca ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice sau intervențiilor chirurgicale.

<b>Tabel 1 Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale</b>		
<b>Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Cantitatea și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Pe parcursul tratamentului se recomandă ajustarea dozelor și a frecvenței de administrare a injecțiilor repetate în funcție de nivelul plasmatic al factorului VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare *in vivo* și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.

#### Copii și adolescenți

Pentru tratamentul la cerere, dozele de tratament la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă de cele de la adulți. În cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani, pentru profilaxie se recomandă administrarea unor doze de 20-50 UI factor VIII pe kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână.

#### Mod de administrare

ADVATE trebuie administrat pe cale intravenoasă. În cazul în care administrarea se face de către o altă persoană decât personal medical calificat este necesară instruirea acesteia.

Rata de administrare trebuie stabilită la o cantitate care asigură confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, nu conține particule străine și are un pH cuprins între 6,7 și 7,3.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele de șoarece sau hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La pacienții la care s-a administrat ADVATE au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv șoc anafilactic. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.



După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

#### Complicații asociate cateterului în timpul tratamentului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

#### Considerații privind excipienții

##### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE unui pacient să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### Copii și adolescenți:

Atenționările și precauțiile pentru utilizare enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii referitoare la interacțiunea ADVATE cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII referitoare la reproducerea la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea de factor VIII în timpul sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice cu ADVATE au inclus 418 subiecți cu cel puțin o expunere la ADVATE; pe parcursul acestora s-au raportat 93 de reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM apărute au fost reprezentate de dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII, cefalee; și febră.

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate (care pot include angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, bufeuri, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost rar observate și, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Este posibilă dezvoltarea anticorpilor față de proteinele de șoarece și/sau hamster, determinând apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADVATE. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

### Tabel cu descrierea succintă a reacțiilor adverse

Tabelul 2 următor prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile clinice și din raportări spontane. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Infecții și infestări	Gripă	Mai puțin frecvente
	Laringită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) <sup>d</sup> Foarte frecvente (PNA) <sup>d</sup>
	Limfangită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate <sup>c</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Modificarea gustului	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Infламаția ochilor	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
	Bufeuri	Mai puțin frecvente
	Paloare	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Mai puțin frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Mai puțin frecvente

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA</b> <b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Greață	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Urticarie	Mai puțin frecvente
	Febră	Frecvente
	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul toracelui anterior	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul toracelui	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
	Stare generală proastă	Mai puțin frecvente
	Hematom la nivelul locului de puncționare a vasului	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Cu frecvență necunoscută
	Reacții la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a numărului de monocite	Mai puțin frecvente
	Factorul VIII al coagulării scăzut <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
	Hematocrit scăzut	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Teste de laborator anormale	Mai puțin frecvente
	Complicații post-procedurale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie post-procedurală	Mai puțin frecvente
	Reacții la locul procedurii	Mai puțin frecvente

a) Calculat pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat ADVATE (418).

b) La un pacient s-a observat scăderea neașteptată a nivelului factorului VIII de coagulare în timpul perfuziei continue cu ADVATE, postoperator (zilele 10-14 postoperator). Hemostaza s-a menținut în permanență în timpul acestei perioade, iar atât nivelul plasmatic de factor VIII cât și rata de clearance au revenit la niveluri corespunzătoare până în ziua 15 postoperator. Testele pentru decelarea inhibitorului de factor VIII efectuate după terminarea perfuziei continue și la sfârșitul studiului au fost negative.

c) RAM explicate în secțiunea de mai jos.

d) Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### RAM specifice reziduurilor provenite din procesul de fabricație

Din cei 229 de pacienți tratați, testați pentru a detecta anticorpii față de proteina produsă în celulele ovariene de hamster chinez (CHO), în 3 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă a titrurilor, în 4 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele, dar nu au fost alte simptome clinice. Dintre cei 229 de pacienți tratați și testați pentru a detecta prezența anticorpilor față de IgG murină, în 10 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă, în 2 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele. Patru dintre acești pacienți au raportat efecte adverse izolate incluzând urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și o ușoară eozinofilie pe parcursul expunerilor repetate la produsul în studiu.

#### Hipersensibilitate

Reacțiile de tip alergic includ șocul anafilactic și s-au manifestat ca amețeală, paretezii, erupții cutanate tranzitorii, bufeuri, tumefierea feței, urticarie și prurit.

#### Copii și adolescenți

Cu excepția dezvoltării anticorpilor inhibitori la copii și adolescenții netratați anterior și a complicațiilor legate de cateter, în cadrul studiilor clinice nu s-au înregistrat RAM specifice vârstei.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factorul VIII de coagulare, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. ADVATE conține factorul VIII recombinant al coagulării (octocog alfa), o glicoproteină care este echivalentă biologic cu glicoproteina factorului VIII derivată din plasma umană.

Octocog alfa este o glicoproteină alcătuită din 2332 aminoacizi, cu o masă moleculară de aproximativ 280 kD. Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, octocog alfa se leagă de Factorul von Willebrand endogen din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat are rol de cofactor pentru Factorul IX activat, accelerând conversia Factorului X în Factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se formează cheagul.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, datorată nivelurilor scăzute ale activității factorului VIII ceea ce are drept consecință hemoragia masivă la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Nivelurile plasmatică ale factorului VIII sunt crescute prin terapie de substituție, permițând, astfel, o corectare temporară a deficitului de factor și oprirea tendinței la sângerare.

Au fost adunate date privind Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienții cu anticorpi inhibitori. În cadrul unui sub-studiu la pacienți netratați anterior – studiul 060103, a fost documentat tratamentul ITI la 11 asemenea cazuri. S-a efectuat o revizuire retrospectivă a diagramelor pentru 30 de pacienți copii și adolescenți privind ITI (în studiul 060703). Un registru prospectiv non-intervențional (PASS-INT-004) a documentat ITI la un număr de 44 pacienți copii, adolescenți și adulți, din care 36 au efectuat terapia ITI. Datele au arătat că se poate realiza toleranța imună.

În studiul 060201, au fost comparate două scheme de tratament profilactic pe termen lung la 53 de pacienți tratați anterior: o schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic (cu administrarea a 20 până la 80 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de  $72 \pm 6$  ore,  $n=23$ ), cu o schemă de dozare profilactică standard (20 până la 40 UI/kg la fiecare  $48 \pm 6$  ore,  $n=30$ ). Schema de tratament ghidată farmacocinetic (calculată cu o formulă specifică) a avut scopul de a menține valoarea minimă a factorului VIII  $\geq 1\%$  în intervalul de 72 ore dintre administrări. Datele obținute în acest studiu au demonstrat că cele două scheme de tratament profilactic sunt comparabile în ceea ce privește reducerea ratei de sângerare.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADVATE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) în „Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) care au dezvoltat inhibitori de factor VIII” și „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile farmacocinetice cu ADVATE s-au realizat la pacienți, cu hemofilie A severă spre moderat severă (valori de referință ale factorului VIII  $\leq 2\%$ ) tratați anterior. Analiza eşantioanelor de plasmă a fost efectuată într-un laborator central, utilizând un test de coagulare cu o singură fază. Parametrii farmacocinetici au fost adunați de la 195 de pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII  $< 1\%$ ) și au fost incluși în setul de analiză a parametrilor farmacocinetici pentru fiecare protocol. Categoriile acestor analize pentru copii mici (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 2$  ani), copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 5$  ani), copii mari (cu vârsta cuprinsă între 5 și  $< 12$  ani), adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani) și adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) au fost utilizate pentru a rezuma parametrii farmacocinetici, iar vârsta a fost considerată vârsta în momentul perfuziei.

<b>Tabel 3</b> Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru ADVATE, împărțiți pe grupe de vârstă, la pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametru (medie ± deviație standard)</b>	<b>Copii mici (n=5)</b>	<b>Copii (n=30)</b>	<b>Copii mari (n=18)</b>	<b>Adolescenți (n=33)</b>	<b>Adulți (n=109)</b>
ASC totală (UI*ore/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperare incrementală corectată la Cmax (UI/dl per UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Timp de înjumătățire (ore)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrație plasmatică maximă după perfuzie (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Timpul mediu de rezidență (ore)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volum de distribuție la starea de echilibru (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a)</sup> Calculată ca (Cmax – valoare de referință factor VIII) împărțită la doza în UI/kg, unde Cmax este valoarea maximă după perfuzie a factorului VIII.

Siguranța și eficacitatea hemostatică a ADVATE la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la adulți. La pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 6 ani), recuperarea corectată și timpul de înjumătățire terminal a fost cu aproximativ 20% mai mică decât la adulți, ceea ce poate parțial corespunde unui volum plasmatic mai mare pe kilogram.

Nu sunt disponibile alte date farmacocinetice pentru ADVATE la pacienți care nu au beneficiat de tratament anterior.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța, toxicologia acută, toxicitatea, după doze repetate, toxicitatea locală și genotoxicitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol  
Clorură de sodiu  
Histidină  
Trehaloză  
Clorură de calciu  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (reduc)

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Doi ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au demonstrat că valabilitatea medicamentului după reconstituire este de 3 ore la temperaturi de 25°C.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: A se păstra flaconul cu produs în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

ADVATE cu sistemul BAXJECT III: A se păstra blisterul sigilat în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atât flaconul cu pulbere, cât și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt din sticlă clasa I, închise cu dopuri de cauciuc clorobutilic sau bromobutilic. Produsul este furnizat într-una dintre următoarele configurații:

- ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon ce conține 5 ml cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).
- ADVATE cu sistemul BAXJECT III: Fiecare ambalaj conține un sistem BAXJECT III gata de utilizare, într-un blister sigilat (flaconul cu pulbere și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt preasamblate cu sistemul pentru reconstituire).

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADVATE se administrează intravenos după reconstituirea produsului.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual pentru a descoperi eventualele particule străine și/sau decolorări.

După reconstituire soluția este limpede, incoloră și nu conține particule străine.

A nu se utiliza soluții tulburi sau care conțin depozite.

- Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.
- A se utiliza în primele trei ore după reconstituire.
- Nu pastrați la frigider preparatul după reconstituire.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Reconstituirea cu dispozitivul BAXJECT II:

- Pentru reconstituire utilizați numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire disponibile în ambalaj.
  - A nu se utiliza în cazul în care dispozitivul BAXJECT II, sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  - Utilizați o tehnică aseptică
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfășcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.
  7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizate în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
  8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. a

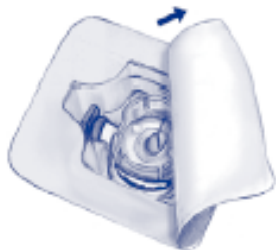


Fig. b



Fig. c



### Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

- A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
  4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
  5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
  6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. 1

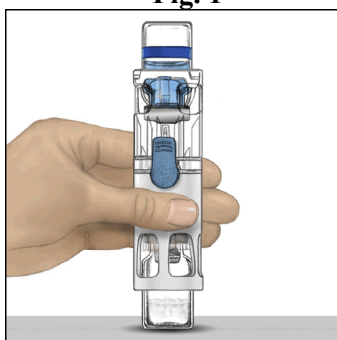


Fig. 2

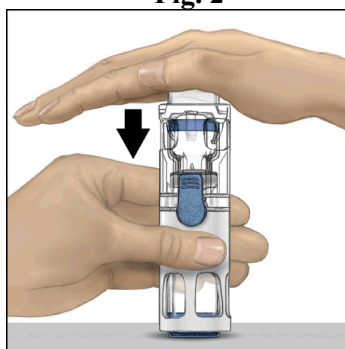
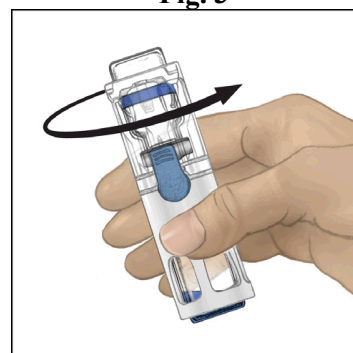


Fig. 3



### Administare:

Utilizați o tehnică aseptică:

Înainte de administrare, medicamentele care se administrează parenteral trebuie verificate, pentru a nu exista particule vizibile, ori de câte ori soluția și flaconul permit acest lucru. Se va utiliza numai soluția limpede și incoloră.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II / BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.



4. Ataşaţi un ac fluture la seringă. Injectaţi intravenos. Soluţia trebuie dministrată încet cu o rată determinată de gradul de confort al pacientului, care să nu depăşească 10 ml pe minut. Frecvenţa pulsului trebuie determinată înainte şi în timpul administrării ADVATE. În cazul apariţiei unei creşteri semnificative, reducerea ratei de administrare sau întreruperea temporară a injectării permite, de obicei, dispariţia rapidă a simptomatologiei (vezi pct 4.4 şi 4.8).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa 1000 UI. După reconstituire, ADVATE conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa aproximativ 200 UI pe ml.

Potența (Unități Internaționale) este determinată utilizând analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a ADVATE este de aproximativ 4 520-11 300 UI/mg proteină. Octocog alfa (factor VIII de coagulare uman (rADN)) este o proteină purificată care are 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnica ADN-ului recombinant, în celulele ovariene de hamster chinez (COH). Preparat fără adăugarea, în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală, a niciunei alte proteine derivată umană sau animală (exogenă).

### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,45 mmol sodiu (10 mg) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: Soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu ADVATE trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și având la dispoziție echipament pentru resuscitare, disponibil imediat în cazul unei reacții anafilactice.

### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt în concordanță cu standardele actuale OMS pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie procentual (raportat la activitatea normală a plasmei), fie în unități internaționale (în conformitate cu standardul internațional pentru factorul VIII din plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### Tratamentul la cerere

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități (UI) necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor VIII (\%)} \times 0,5.$$

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul recomandat de activitate plasmatică (exprimat în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 de mai jos poate fi folosit ca ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice sau intervențiilor chirurgicale.

<b>Tabel 1 Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale</b>		
<b>Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Cantitatea și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Pe parcursul tratamentului se recomandă ajustarea dozelor și a frecvenței de administrare a injecțiilor repetate în funcție de nivelul plasmatic al factorului VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare *in vivo* și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.

#### Copii și adolescenți

Pentru tratamentul la cerere, dozele de tratament la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă de cele de la adulți. În cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani, pentru profilaxie se recomandă administrarea unor doze de 20-50 UI factor VIII pe kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână.

#### Mod de administrare

ADVATE trebuie administrat pe cale intravenoasă. În cazul în care administrarea se face de către o altă persoană decât personal medical calificat este necesară instruirea acesteia.

Rata de administrare trebuie stabilită la o cantitate care asigură confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, nu conține particule străine și are un pH cuprins între 6,7 și 7,3.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele de șoarece sau hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La pacienții la care s-a administrat ADVATE au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv șoc anafilactic. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.

După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

#### Complicații asociate cateterului în timpul tratamentului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

#### Considerații privind excipienții

##### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE unui pacient să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### Copii și adolescenți:

Atenționările și precauțiile pentru utilizare enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii referitoare la interacțiunea ADVATE cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII referitoare la reproducerea la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea de factor VIII în timpul sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice cu ADVATE au inclus 418 subiecți cu cel puțin o expunere la ADVATE; pe parcursul acestora s-au raportat 93 de reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM apărute au fost reprezentate de dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII, cefalee; și febră.

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate (care pot include angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, bufeuri, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost rar observate și, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Este posibilă dezvoltarea anticorpilor față de proteinele de șoarece și/sau hamster, determinând apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADVATE. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

### Tabel cu descrierea succintă a reacțiilor adverse

Tabelul 2 următor prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile clinice și din raportări spontane. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Infecții și infestări	Gripă	Mai puțin frecvente
	Laringită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfătice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) <sup>d</sup> Foarte frecvente (PNA) <sup>d</sup>
	Limfangită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate <sup>c</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Modificarea gustului	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Infламаția ochilor	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
	Bufeuri	Mai puțin frecvente
	Paloare	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Mai puțin frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Mai puțin frecvente

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA</b> <b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Greață	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Urticarie	Mai puțin frecvente
	Febră	Frecvente
	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul toracelui anterior	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul toracelui	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
	Stare generală proastă	Mai puțin frecvente
	Hematom la nivelul locului de punționare a vasului	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Cu frecvență necunoscută
	Reacții la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a numărului de monocite	Mai puțin frecvente
	Factorul VIII al coagulării scăzut <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
	Hematocrit scăzut	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Teste de laborator anormale	Mai puțin frecvente
	Complicații post-procedurale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie post-procedurală	Mai puțin frecvente
	Reacții la locul procedurii	Mai puțin frecvente

a) Calculat pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat ADVATE (418).

b) La un pacient s-a observat scăderea neașteptată a nivelului factorului VIII de coagulare în timpul perfuziei continue cu ADVATE, postoperator (zilele 10-14 postoperator). Hemostaza s-a menținut în permanență în timpul acestei perioade, iar atât nivelul plasmatic de factor VIII cât și rata de clearance au revenit la niveluri corespunzătoare până în ziua 15 postoperator. Testele pentru decelarea inhibitorului de factor VIII efectuate după terminarea perfuziei continue și la sfârșitul studiului au fost negative.

c) RAM explicate în secțiunea de mai jos.

d) Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### RAM specifice reziduurilor provenite din procesul de fabricație

Din cei 229 de pacienți tratați, testați pentru a detecta anticorpii față de proteina produsă în celulele ovarene de hamster chinez (CHO), în 3 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă a titrurilor, în 4 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele, dar nu au fost alte simptome clinice. Dintre cei 229 de pacienți tratați și testați pentru a detecta prezența anticorpilor față de IgG murină, în 10 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă, în 2 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele. Patru dintre acești pacienți au raportat efecte adverse izolate incluzând urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și o ușoară eozinofilie pe parcursul expunerilor repetate la produsul în studiu.

#### Hipersensibilitate

Reacțiile de tip alergic includ șocul anafilactic și s-au manifestat ca amețeală, paretezii, erupții cutanate tranzitorii, bufeuri, tumefierea feței, urticarie și prurit.

#### Copii și adolescenți

Cu excepția dezvoltării anticorpilor inhibitori la copii și adolescenții netratați anterior și a complicațiilor legate de cateter, în cadrul studiilor clinice nu s-au înregistrat RAM specifice vârstei.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factorul VIII de coagulare, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. ADVATE conține factorul VIII recombinant al coagulării (octocog alfa), o glicoproteină care este echivalentă biologic cu glicoproteina factorului VIII derivată din plasma umană.

Octocog alfa este o glicoproteină alcătuită din 2332 aminoacizi, cu o masă moleculară de aproximativ 280 kD. Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, octocog alfa se leagă de Factorul von Willebrand endogen din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat are rol de cofactor pentru Factorul IX activat, accelerând conversia Factorului X în Factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se formează cheagul.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, datorată nivelurilor scăzute ale activității factorului VIII ceea ce are drept consecință hemoragia masivă la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Nivelurile plasmatică ale factorului VIII sunt crescute prin terapie de substituție, permițând, astfel, o corectare temporară a deficitului de factor și oprirea tendinței la sângerare.

Au fost adunate date privind Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienții cu anticorpi inhibitori. În cadrul unui sub-studiu la pacienți netratați anterior – studiul 060103, a fost documentat tratamentul ITI la 11 asemenea cazuri. S-a efectuat o revizuire retrospectivă a diagramelor pentru 30 de pacienți copii și adolescenți privind ITI (în studiul 060703). Un registru prospectiv non-intervențional (PASS-INT-004) a documentat ITI la un număr de 44 pacienți copii, adolescenți și adulți, din care 36 au efectuat terapia ITI. Datele au arătat că se poate realiza toleranța imună.

În studiul 060201, au fost comparate două scheme de tratament profilactic pe termen lung la 53 de pacienți tratați anterior: o schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic (cu administrarea a 20 până la 80 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de  $72 \pm 6$  ore,  $n=23$ ), cu o schemă de dozare profilactică standard (20 până la 40 UI/kg la fiecare  $48 \pm 6$  ore,  $n=30$ ). Schema de tratament ghidată farmacocinetic (calculată cu o formulă specifică) a avut scopul de a menține valoarea minimă a factorului VIII  $\geq 1\%$  în intervalul de 72 ore dintre administrări. Datele obținute în acest studiu au demonstrat că cele două scheme de tratament profilactic sunt comparabile în ceea ce privește reducerea ratei de sângerare.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADVATE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) în „Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) care au dezvoltat inhibitori de factor VIII” și „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile farmacocinetice cu ADVATE s-au realizat la pacienți, cu hemofilie A severă spre moderat severă (valori de referință ale factorului VIII  $\leq 2\%$ ) tratați anterior. Analiza eşantioanelor de plasmă a fost efectuată într-un laborator central, utilizând un test de coagulare cu o singură fază. Parametrii farmacocinetici au fost adunați de la 195 de pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII  $< 1\%$ ) și au fost incluși în setul de analiză a parametrilor farmacocinetici pentru fiecare protocol. Categoriile acestor analize pentru copii mici (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 2$  ani), copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 5$  ani), copii mari (cu vârsta cuprinsă între 5 și  $< 12$  ani), adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani) și adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) au fost utilizate pentru a rezuma parametrii farmacocinetici, iar vârsta a fost considerată vârsta în momentul perfuziei.

<b>Tabel 3</b> Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru ADVATE, împărțiți pe grupe de vârstă, la pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametru (medie ± deviație standard)</b>	<b>Copii mici (n=5)</b>	<b>Copii (n=30)</b>	<b>Copii mari (n=18)</b>	<b>Adolescenți (n=33)</b>	<b>Adulți (n=109)</b>
ASC totală (UI*ore/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperare incrementală corectată la Cmax (UI/dl per UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Timp de înjumătățire (ore)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrație plasmatică maximă după perfuzie (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Timpul mediu de rezidență (ore)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volum de distribuție la starea de echilibru (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a)</sup> Calculată ca (Cmax – valoare de referință factor VIII) împărțită la doza în UI/kg, unde Cmax este valoarea maximă după perfuzie a factorului VIII.

Siguranța și eficacitatea hemostatică a ADVATE la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la adulți. La pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 6 ani), recuperarea corectată și timpul de înjumătățire terminal a fost cu aproximativ 20% mai mică decât la adulți, ceea ce poate parțial corespunde unui volum plasmatic mai mare pe kilogram.

Nu sunt disponibile alte date farmacocinetice pentru ADVATE la pacienți care nu au beneficiat de tratament anterior.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța, toxicologia acută, toxicitatea, după doze repetate, toxicitatea locală și genotoxicitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol

Clorură de sodiu

Histidină

Trehaloză

Clorură de calciu

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (reduc)

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Doi ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au demonstrat că valabilitatea medicamentului după reconstituire este de 3 ore la temperaturi de 25°C.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: A se păstra flaconul cu produs în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

ADVATE cu sistemul BAXJECT III: A se păstra blisterul sigilat în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atât flaconul cu pulbere, cât și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt din sticlă clasa I, închise cu dopuri de cauciuc clorobutilic sau bromobutilic. Produsul este furnizat într-una dintre următoarele configurații:

- ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon ce conține 5 ml cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).
- ADVATE cu sistemul BAXJECT III: Fiecare ambalaj conține un sistem BAXJECT III gata de utilizare, într-un blister sigilat (flaconul cu pulbere și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt preasamblate cu sistemul pentru reconstituire).

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADVATE se administrează intravenos după reconstituirea produsului.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual pentru a descoperi eventualele particule străine și/sau decolorări.

După reconstituire soluția este limpede, incoloră și nu conține particule străine.

A nu se utiliza soluții tulburi sau care conțin depozite.

- Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.
- A se utiliza în primele trei ore după reconstituire.
- Nu pastrați la frigider preparatul după reconstituire.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Reconstituirea cu dispozitivul BAXJECT II:

- Pentru reconstituire utilizați numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire disponibile în ambalaj.
  - A nu se utiliza în cazul în care dispozitivul BAXJECT II, sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  - Utilizați o tehnică aseptică
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfășcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.
  7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizate în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
  8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. a

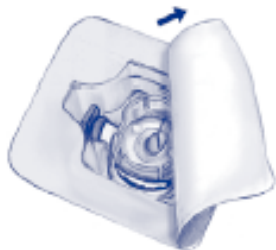


Fig. b

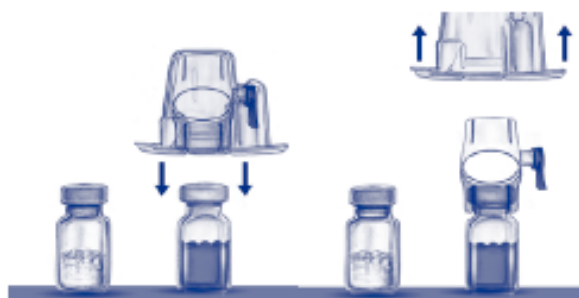


Fig. c



### Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

- A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
  4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
  5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
  6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. 1

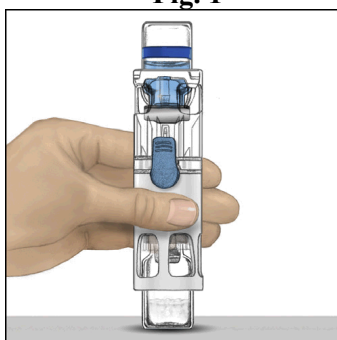


Fig. 2

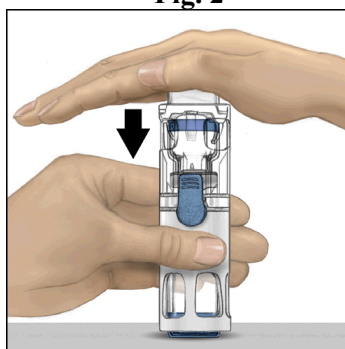
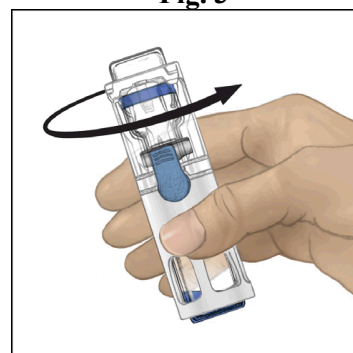


Fig. 3



### Administrație:

Utilizați o tehnică aseptică:

Înainte de administrare, medicamentele care se administrează parenteral trebuie verificate, pentru a nu exista particule vizibile, ori de câte ori soluția și flaconul permit acest lucru. Se va utiliza numai soluția limpede și incoloră.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II / BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.

4. Ataşaţi un ac fluture la seringă. Injectaţi intravenos. Soluţia trebuie dministrată încet cu o rată determinată de gradul de confort al pacientului, care să nu depăşească 10 ml pe minut. Frecvenţa pulsului trebuie determinată înainte şi în timpul administrării ADVATE. În cazul apariţiei unei creşteri semnificative, reducerea ratei de administrare sau întreruperea temporară a injectării permite, de obicei, dispariţia rapidă a simptomatologiei (vezi pct 4.4 şi 4.8).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa 1500 UI. După reconstituire, ADVATE conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa aproximativ 300 UI pe ml.

Potența (Unități Internaționale) este determinată utilizând analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a ADVATE este de aproximativ 4 520-11 300 UI/mg proteină. Octocog alfa (factor VIII de coagulare uman (rADN)) este o proteină purificată care are 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnica ADN-ului recombinant, în celulele ovariene de hamster chinez (COH). Preparat fără adăugarea, în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală, a niciunei alte proteine derivată umană sau animală (exogenă).

### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,45 mmol sodiu (10 mg) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: Soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu ADVATE trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și având la dispoziție echipament pentru resuscitare, disponibil imediat în cazul unei reacții anafilactice.

### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt în concordanță cu standardele actuale OMS pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie procentual (raportat la activitatea normală a plasmei), fie în unități internaționale (în conformitate cu standardul internațional pentru factorul VIII din plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### Tratamentul la cerere

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități (UI) necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor VIII (\%)} \times 0,5.$$

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul recomandat de activitate plasmatică (exprimat în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 de mai jos poate fi folosit ca ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice sau intervențiilor chirurgicale.

<b>Tabel 1 Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale</b>		
<b>Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Cantitatea și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Pe parcursul tratamentului se recomandă ajustarea dozelor și a frecvenței de administrare a injecțiilor repetate în funcție de nivelul plasmatic al factorului VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare *in vivo* și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.

#### Copii și adolescenți

Pentru tratamentul la cerere, dozele de tratament la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă de cele de la adulți. În cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani, pentru profilaxie se recomandă administrarea unor doze de 20-50 UI factor VIII pe kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână.

#### Mod de administrare

ADVATE trebuie administrat pe cale intravenoasă. În cazul în care administrarea se face de către o altă persoană decât personal medical calificat este necesară instruirea acesteia.

Rata de administrare trebuie stabilită la o cantitate care asigură confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, nu conține particule străine și are un pH cuprins între 6,7 și 7,3.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele de șoarece sau hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La pacienții la care s-a administrat ADVATE au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv șoc anafilactic. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.



După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

#### Complicații asociate cateterului în timpul tratamentului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

#### Considerații privind excipienții

##### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE unui pacient să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### Copii și adolescenți:

Atenționările și precauțiile pentru utilizare enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii referitoare la interacțiunea ADVATE cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII referitoare la reproducerea la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea de factor VIII în timpul sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice cu ADVATE au inclus 418 subiecți cu cel puțin o expunere la ADVATE; pe parcursul acestora s-au raportat 93 de reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM apărute au fost reprezentate de dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII, cefalee; și febră.

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate (care pot include angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, bufeuri, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost rar observate și, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Este posibilă dezvoltarea anticorpilor față de proteinele de șoarece și/sau hamster, determinând apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADVATE. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

### Tabel cu descrierea succintă a reacțiilor adverse

Tabelul 2 următor prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile clinice și din raportări spontane. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Infecții și infestări	Gripă	Mai puțin frecvente
	Laringită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfătice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) <sup>d</sup> Foarte frecvente (PNA) <sup>d</sup>
	Limfangită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate <sup>c</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Modificarea gustului	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Infламаția ochilor	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
	Bufeuri	Mai puțin frecvente
	Paloare	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Mai puțin frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Mai puțin frecvente

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA</b> <b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Greață	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Urticarie	Mai puțin frecvente
	Febră	Frecvente
	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul toracelui anterior	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul toracelui	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
	Stare generală proastă	Mai puțin frecvente
	Hematom la nivelul locului de puncționare a vasului	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Cu frecvență necunoscută
	Reacții la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a numărului de monocite	Mai puțin frecvente
	Factorul VIII al coagulării scăzut <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
	Hematocrit scăzut	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Teste de laborator anormale	Mai puțin frecvente
	Complicații post-procedurale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie post-procedurală	Mai puțin frecvente
	Reacții la locul procedurii	Mai puțin frecvente

a) Calculat pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat ADVATE (418).

b) La un pacient s-a observat scăderea neașteptată a nivelului factorului VIII de coagulare în timpul perfuziei continue cu ADVATE, postoperator (zilele 10-14 postoperator). Hemostaza s-a menținut în permanență în timpul acestei perioade, iar atât nivelul plasmatic de factor VIII cât și rata de clearance au revenit la niveluri corespunzătoare până în ziua 15 postoperator. Testele pentru decelarea inhibitorului de factor VIII efectuate după terminarea perfuziei continue și la sfârșitul studiului au fost negative.

c) RAM explicate în secțiunea de mai jos.

d) Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### RAM specifice reziduurilor provenite din procesul de fabricație

Din cei 229 de pacienți tratați, testați pentru a detecta anticorpii față de proteina produsă în celulele ovariene de hamster chinez (CHO), în 3 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă a titrurilor, în 4 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele, dar nu au fost alte simptome clinice. Dintre cei 229 de pacienți tratați și testați pentru a detecta prezența anticorpilor față de IgG murină, în 10 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă, în 2 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele. Patru dintre acești pacienți au raportat efecte adverse izolate incluzând urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și o ușoară eozinofilie pe parcursul expunerilor repetate la produsul în studiu.

#### Hipersensibilitate

Reacțiile de tip alergic includ șocul anafilactic și s-au manifestat ca amețeală, paretezii, erupții cutanate tranzitorii, bufeuri, tumefierea feței, urticarie și prurit.

#### Copii și adolescenți

Cu excepția dezvoltării anticorpilor inhibitori la copii și adolescenții netratați anterior și a complicațiilor legate de cateter, în cadrul studiilor clinice nu s-au înregistrat RAM specifice vârstei.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factorul VIII de coagulare, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. ADVATE conține factorul VIII recombinant al coagulării (octocog alfa), o glicoproteină care este echivalentă biologic cu glicoproteina factorului VIII derivată din plasma umană.

Octocog alfa este o glicoproteină alcătuită din 2332 aminoacizi, cu o masă moleculară de aproximativ 280 kD. Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, octocog alfa se leagă de Factorul von Willebrand endogen din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat are rol de cofactor pentru Factorul IX activat, accelerând conversia Factorului X în Factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se formează cheagul.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, datorată nivelurilor scăzute ale activității factorului VIII ceea ce are drept consecință hemoragia masivă la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Nivelurile plasmatică ale factorului VIII sunt crescute prin terapie de substituție, permițând, astfel, o corectare temporară a deficitului de factor și oprirea tendinței la sângerare.

Au fost adunate date privind Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienții cu anticorpi inhibitori. În cadrul unui sub-studiu la pacienți netratați anterior – studiul 060103, a fost documentat tratamentul ITI la 11 asemenea cazuri. S-a efectuat o revizuire retrospectivă a diagramelor pentru 30 de pacienți copii și adolescenți privind ITI (în studiul 060703). Un registru prospectiv non-intervențional (PASS-INT-004) a documentat ITI la un număr de 44 pacienți copii, adolescenți și adulți, din care 36 au efectuat terapia ITI. Datele au arătat că se poate realiza toleranța imună.

În studiul 060201, au fost comparate două scheme de tratament profilactic pe termen lung la 53 de pacienți tratați anterior: o schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic (cu administrarea a 20 până la 80 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de  $72 \pm 6$  ore,  $n=23$ ), cu o schemă de dozare profilactică standard (20 până la 40 UI/kg la fiecare  $48 \pm 6$  ore,  $n=30$ ). Schema de tratament ghidată farmacocinetic (calculată cu o formulă specifică) a avut scopul de a menține valoarea minimă a factorului VIII  $\geq 1\%$  în intervalul de 72 ore dintre administrări. Datele obținute în acest studiu au demonstrat că cele două scheme de tratament profilactic sunt comparabile în ceea ce privește reducerea ratei de sângerare.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADVATE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) în „Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) care au dezvoltat inhibitori de factor VIII” și „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile farmacocinetice cu ADVATE s-au realizat la pacienți, cu hemofilie A severă spre moderat severă (valori de referință ale factorului VIII  $\leq 2\%$ ) tratați anterior. Analiza eşantioanelor de plasmă a fost efectuată într-un laborator central, utilizând un test de coagulare cu o singură fază. Parametrii farmacocinetici au fost adunați de la 195 de pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII  $< 1\%$ ) și au fost incluși în setul de analiză a parametrilor farmacocinetici pentru fiecare protocol. Categoriile acestor analize pentru copii mici (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 2$  ani), copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 5$  ani), copii mari (cu vârsta cuprinsă între 5 și  $< 12$  ani), adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani) și adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) au fost utilizate pentru a rezuma parametrii farmacocinetici, iar vârsta a fost considerată vârsta în momentul perfuziei.

<b>Tabel 3</b> Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru ADVATE, împărțiți pe grupe de vârstă, la pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametru (medie ± deviație standard)</b>	<b>Copii mici (n=5)</b>	<b>Copii (n=30)</b>	<b>Copii mari (n=18)</b>	<b>Adolescenți (n=33)</b>	<b>Adulți (n=109)</b>
ASC totală (UI*ore/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperare incrementală corectată la Cmax (UI/dl per UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Timp de înjumătățire (ore)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrație plasmatică maximă după perfuzie (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Timpul mediu de rezidență (ore)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volum de distribuție la starea de echilibru (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a)</sup> Calculată ca (Cmax – valoare de referință factor VIII) împărțită la doza în UI/kg, unde Cmax este valoarea maximă după perfuzie a factorului VIII.

Siguranța și eficacitatea hemostatică a ADVATE la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la adulți. La pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 6 ani), recuperarea corectată și timpul de înjumătățire terminal a fost cu aproximativ 20% mai mică decât la adulți, ceea ce poate parțial corespunde unui volum plasmatic mai mare pe kilogram.

Nu sunt disponibile alte date farmacocinetice pentru ADVATE la pacienți care nu au beneficiat de tratament anterior.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța, toxicologia acută, toxicitatea, după doze repetate, toxicitatea locală și genotoxicitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol  
Clorură de sodiu  
Histidină  
Trehaloză  
Clorură de calciu  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (reduc)

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Doi ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au demonstrat că valabilitatea medicamentului după reconstituire este de 3 ore la temperaturi de 25°C.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: A se păstra flaconul cu produs în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

ADVATE cu sistemul BAXJECT III: A se păstra blisterul sigilat în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atât flaconul cu pulbere, cât și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt din sticlă clasa I, închise cu dopuri de cauciuc clorobutilic sau bromobutilic. Produsul este furnizat într-una dintre următoarele configurații:

- ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon ce conține 5 ml cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).
- ADVATE cu sistemul BAXJECT III: Fiecare ambalaj conține un sistem BAXJECT III gata de utilizare, într-un blister sigilat (flaconul cu pulbere și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt preasamblate cu sistemul pentru reconstituire).

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADVATE se administrează intravenos după reconstituirea produsului.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual pentru a descoperi eventualele particule străine și/sau decolorări.

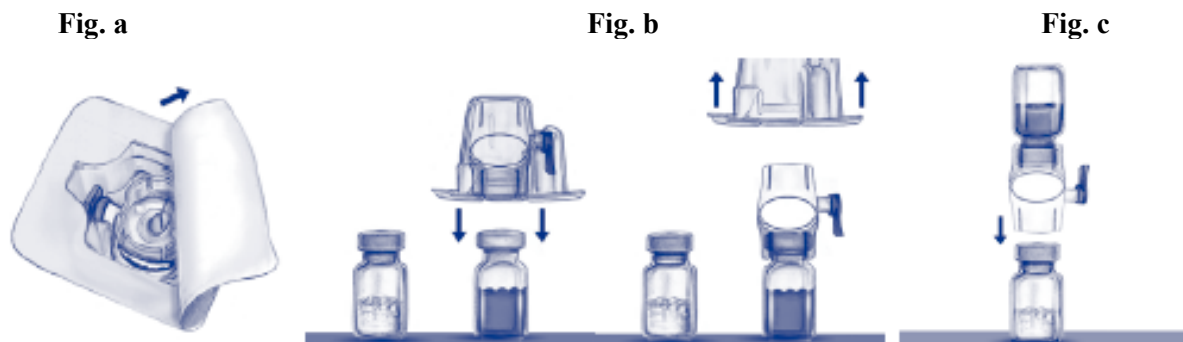
După reconstituire soluția este limpede, incoloră și nu conține particule străine.

A nu se utiliza soluții tulburi sau care conțin depozite.

- Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.
- A se utiliza în primele trei ore după reconstituire.
- Nu pastrați la frigider preparatul după reconstituire.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

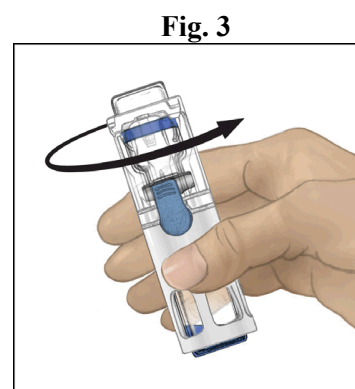
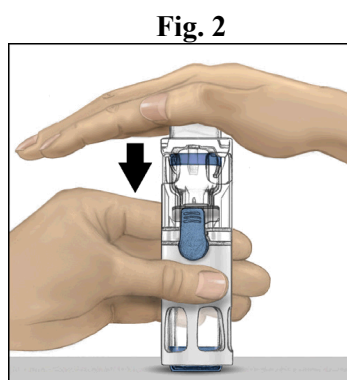
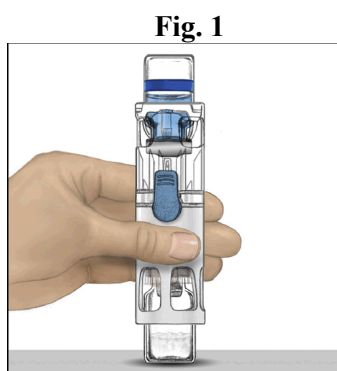
### Reconstituirea cu dispozitivul BAXJECT II:

- Pentru reconstituire utilizați numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire disponibile în ambalaj.
  - A nu se utiliza în cazul în care dispozitivul BAXJECT II, sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  - Utilizați o tehnică aseptică
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfășcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.
  7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizate în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
  8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.



### Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

- A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
  4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
  5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
  6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.



### Administrație:

Utilizați o tehnică aseptică:

Înainte de administrare, medicamentele care se administrează parenteral trebuie verificate, pentru a nu exista particule vizibile, ori de câte ori soluția și flaconul permit acest lucru. Se va utiliza numai soluția limpede și incoloră.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II / BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.



3. Deconectați seringă.
4. Atașați un ac fluture la seringă. Injectați intravenos. Soluția trebuie administrată încet cu o rată determinată de gradul de confort al pacientului, care să nu depășească 10 ml pe minut. Frecvența pulsului trebuie determinată înainte și în timpul administrării ADVATE. În cazul apariției unei creșteri semnificative, reducerea ratei de administrare sau întreruperea temporară a injectării permite, de obicei, dispariția rapidă a simptomatologiei (vezi pct 4.4 și 4.8).

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa 2000 UI. După reconstituire, ADVATE conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa aproximativ 400 UI pe ml.

Potența (Unități Internaționale) este determinată utilizând analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a ADVATE este de aproximativ 4 520-11 300 UI/mg proteină. Octocog alfa (factor VIII de coagulare uman (rADN)) este o proteină purificată care are 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnica ADN-ului recombinant, în celulele ovariene de hamster chinez (COH). Preparat fără adăugarea, în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală, a niciunei alte proteine derivată umană sau animală (exogenă).

### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,45 mmol sodiu (10 mg) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: Soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu ADVATE trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și având la dispoziție echipament pentru resuscitare, disponibil imediat în cazul unei reacții anafilactice.

### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt în concordanță cu standardele actuale OMS pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie procentual (raportat la activitatea normală a plasmei), fie în unități internaționale (în conformitate cu standardul internațional pentru factorul VIII din plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### Tratamentul la cerere

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități (UI) necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor VIII (\%)} \times 0,5.$$

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul recomandat de activitate plasmatică (exprimat în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 de mai jos poate fi folosit ca ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice sau intervențiilor chirurgicale.

<b>Tabel 1 Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale</b>		
<b>Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Cantitatea și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Pe parcursul tratamentului se recomandă ajustarea dozelor și a frecvenței de administrare a injecțiilor repetate în funcție de nivelul plasmatic al factorului VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare *in vivo* și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.

#### Copii și adolescenți

Pentru tratamentul la cerere, dozele de tratament la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă de cele de la adulți. În cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani, pentru profilaxie se recomandă administrarea unor doze de 20-50 UI factor VIII pe kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână.

#### Mod de administrare

ADVATE trebuie administrat pe cale intravenoasă. În cazul în care administrarea se face de către o altă persoană decât personal medical calificat este necesară instruirea acesteia.

Rata de administrare trebuie stabilită la o cantitate care asigură confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, nu conține particule străine și are un pH cuprins între 6,7 și 7,3.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele de șoarece sau hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La pacienții la care s-a administrat ADVATE au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv șoc anafilactic. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.

După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

#### Complicații asociate cateterului în timpul tratamentului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

#### Considerații privind excipienții

##### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE unui pacient să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### Copii și adolescenți:

Atenționările și precauțiile pentru utilizare enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii referitoare la interacțiunea ADVATE cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII referitoare la reproducerea la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea de factor VIII în timpul sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice cu ADVATE au inclus 418 subiecți cu cel puțin o expunere la ADVATE; pe parcursul acestora s-au raportat 93 de reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM apărute au fost reprezentate de dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII, cefalee; și febră.

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate (care pot include angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, bufeuri, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost rar observate și, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Este posibilă dezvoltarea anticorpilor față de proteinele de șoarece și/sau hamster, determinând apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADVATE. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

### Tabel cu descrierea succintă a reacțiilor adverse

Tabelul 2 următor prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile clinice și din raportări spontane. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Infecții și infestări	Gripă	Mai puțin frecvente
	Laringită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfătice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) <sup>d</sup> Foarte frecvente (PNA) <sup>d</sup>
	Limfangită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate <sup>c</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Modificarea gustului	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Inflamația ochilor	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
	Bufeuri	Mai puțin frecvente
	Paloare	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Mai puțin frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Mai puțin frecvente

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA</b> <b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Greață	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Urticarie	Mai puțin frecvente
	Febră	Frecvente
	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul toracelui anterior	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul toracelui	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
	Stare generală proastă	Mai puțin frecvente
	Hematom la nivelul locului de puncționare a vasului	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Cu frecvență necunoscută
	Reacții la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a numărului de monocite	Mai puțin frecvente
	Factorul VIII al coagulării scăzut <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
	Hematocrit scăzut	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Teste de laborator anormale	Mai puțin frecvente
	Complicații post-procedurale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie post-procedurală	Mai puțin frecvente
	Reacții la locul procedurii	Mai puțin frecvente

a) Calculat pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat ADVATE (418).

b) La un pacient s-a observat scăderea neașteptată a nivelului factorului VIII de coagulare în timpul perfuziei continue cu ADVATE, postoperator (zilele 10-14 postoperator). Hemostaza s-a menținut în permanență în timpul acestei perioade, iar atât nivelul plasmatic de factor VIII cât și rata de clearance au revenit la niveluri corespunzătoare până în ziua 15 postoperator. Testele pentru decelarea inhibitorului de factor VIII efectuate după terminarea perfuziei continue și la sfârșitul studiului au fost negative.

c) RAM explicate în secțiunea de mai jos.

d) Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### RAM specifice reziduurilor provenite din procesul de fabricație

Din cei 229 de pacienți tratați, testați pentru a detecta anticorpii față de proteina produsă în celulele ovariene de hamster chinez (CHO), în 3 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă a titrurilor, în 4 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele, dar nu au fost alte simptome clinice. Dintre cei 229 de pacienți tratați și testați pentru a detecta prezența anticorpilor față de IgG murină, în 10 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă, în 2 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele. Patru dintre acești pacienți au raportat efecte adverse izolate incluzând urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și o ușoară eozinofilie pe parcursul expunerilor repetate la produsul în studiu.

#### Hipersensibilitate

Reacțiile de tip alergic includ șocul anafilactic și s-au manifestat ca amețeală, paretezii, erupții cutanate tranzitorii, bufeuri, tumefierea feței, urticarie și prurit.

#### Copii și adolescenți

Cu excepția dezvoltării anticorpilor inhibitori la copii și adolescenții netratați anterior și a complicațiilor legate de cateter, în cadrul studiilor clinice nu s-au înregistrat RAM specifice vârstei.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factorul VIII de coagulare, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. ADVATE conține factorul VIII recombinant al coagulării (octocog alfa), o glicoproteină care este echivalentă biologic cu glicoproteina factorului VIII derivată din plasma umană.

Octocog alfa este o glicoproteină alcătuită din 2332 aminoacizi, cu o masă moleculară de aproximativ 280 kD. Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, octocog alfa se leagă de Factorul von Willebrand endogen din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat are rol de cofactor pentru Factorul IX activat, accelerând conversia Factorului X în Factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se formează cheagul.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, datorată nivelurilor scăzute ale activității factorului VIII ceea ce are drept consecință hemoragia masivă la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Nivelurile plasmatică ale factorului VIII sunt crescute prin terapie de substituție, permițând, astfel, o corectare temporară a deficitului de factor și oprirea tendinței la sângerare.

Au fost adunate date privind Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienții cu anticorpi inhibitori. În cadrul unui sub-studiu la pacienți netratați anterior – studiul 060103, a fost documentat tratamentul ITI la 11 asemenea cazuri. S-a efectuat o revizuire retrospectivă a diagramelor pentru 30 de pacienți copii și adolescenți privind ITI (în studiul 060703). Un registru prospectiv non-intervențional (PASS-INT-004) a documentat ITI la un număr de 44 pacienți copii, adolescenți și adulți, din care 36 au efectuat terapia ITI. Datele au arătat că se poate realiza toleranța imună.

În studiul 060201, au fost comparate două scheme de tratament profilactic pe termen lung la 53 de pacienți tratați anterior: o schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic (cu administrarea a 20 până la 80 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de  $72 \pm 6$  ore,  $n=23$ ), cu o schemă de dozare profilactică standard (20 până la 40 UI/kg la fiecare  $48 \pm 6$  ore,  $n=30$ ). Schema de tratament ghidată farmacocinetic (calculată cu o formulă specifică) a avut scopul de a menține valoarea minimă a factorului VIII  $\geq 1\%$  în intervalul de 72 ore dintre administrări. Datele obținute în acest studiu au demonstrat că cele două scheme de tratament profilactic sunt comparabile în ceea ce privește reducerea ratei de sângerare.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADVATE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) în „Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) care au dezvoltat inhibitori de factor VIII” și „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile farmacocinetice cu ADVATE s-au realizat la pacienți, cu hemofilie A severă spre moderat severă (valori de referință ale factorului VIII  $\leq 2\%$ ) tratați anterior. Analiza eşantioanelor de plasmă a fost efectuată într-un laborator central, utilizând un test de coagulare cu o singură fază. Parametrii farmacocinetici au fost adunați de la 195 de pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII  $< 1\%$ ) și au fost incluși în setul de analiză a parametrilor farmacocinetici pentru fiecare protocol. Categoriile acestor analize pentru copii mici (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 2$  ani), copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 5$  ani), copii mari (cu vârsta cuprinsă între 5 și  $< 12$  ani), adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani) și adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) au fost utilizate pentru a rezuma parametrii farmacocinetici, iar vârsta a fost considerată vârsta în momentul perfuziei.

<b>Tabel 3</b> Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru ADVATE, împărțiți pe grupe de vârstă, la pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametru (medie ± deviație standard)</b>	<b>Copii mici (n=5)</b>	<b>Copii (n=30)</b>	<b>Copii mari (n=18)</b>	<b>Adolescenți (n=33)</b>	<b>Adulți (n=109)</b>
ASC totală (UI*ore/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperare incrementală corectată la Cmax (UI/dl per UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Timp de înjumătățire (ore)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrație plasmatică maximă după perfuzie (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Timpul mediu de rezidență (ore)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volum de distribuție la starea de echilibru (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a)</sup> Calculată ca (Cmax – valoare de referință factor VIII) împărțită la doza în UI/kg, unde Cmax este valoarea maximă după perfuzie a factorului VIII.

Siguranța și eficacitatea hemostatică a ADVATE la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la adulți. La pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 6 ani), recuperarea corectată și timpul de înjumătățire terminal a fost cu aproximativ 20% mai mică decât la adulți, ceea ce poate parțial corespunde unui volum plasmatic mai mare pe kilogram.

Nu sunt disponibile alte date farmacocinetice pentru ADVATE la pacienți care nu au beneficiat de tratament anterior.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța, toxicologia acută, toxicitatea, după doze repetate, toxicitatea locală și genotoxicitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol  
Clorură de sodiu  
Histidină  
Trehaloză  
Clorură de calciu  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (reduc)

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Doi ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au demonstrat că valabilitatea medicamentului după reconstituire este de 3 ore la temperaturi de 25°C.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: A se păstra flaconul cu produs în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

ADVATE cu sistemul BAXJECT III: A se păstra blisterul sigilat în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atât flaconul cu pulbere, cât și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt din sticlă clasa I, închise cu dopuri de cauciuc clorobutilic sau bromobutilic. Produsul este furnizat într-una dintre următoarele configurații:

- ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon ce conține 5 ml cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).
- ADVATE cu sistemul BAXJECT III: Fiecare ambalaj conține un sistem BAXJECT III gata de utilizare, într-un blister sigilat (flaconul cu pulbere și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt preasamblate cu sistemul pentru reconstituire).

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADVATE se administrează intravenos după reconstituirea produsului.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual pentru a descoperi eventualele particule străine și/sau decolorări.

După reconstituire soluția este limpede, incoloră și nu conține particule străine.

A nu se utiliza soluții tulburi sau care conțin depozite.

- Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.
- A se utiliza în primele trei ore după reconstituire.
- Nu pastrați la frigider preparatul după reconstituire.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Reconstituirea cu dispozitivul BAXJECT II:

- Pentru reconstituire utilizați numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire disponibile în ambalaj.
  - A nu se utiliza în cazul în care dispozitivul BAXJECT II, sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  - Utilizați o tehnică aseptică
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfășcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.
  7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizate în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
  8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. a

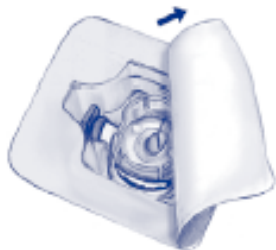


Fig. b

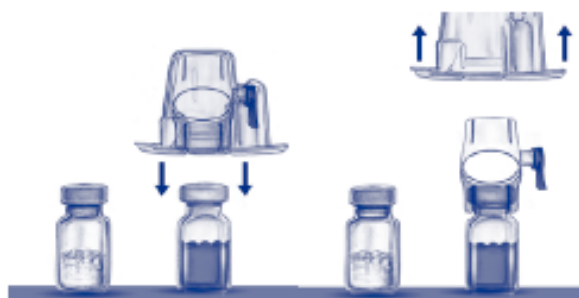


Fig. c



### Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

- A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
  4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
  5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
  6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. 1

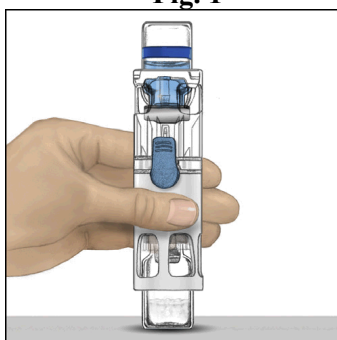


Fig. 2

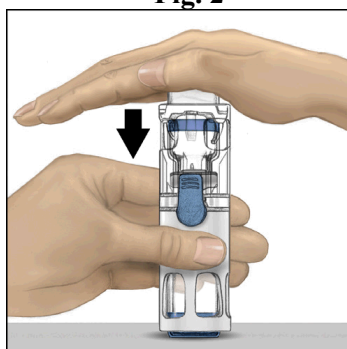
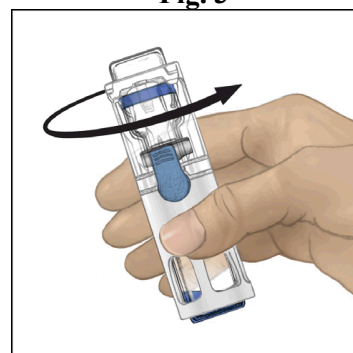


Fig. 3



### Administrație:

Utilizați o tehnică aseptică:

Înainte de administrare, medicamentele care se administrează parenteral trebuie verificate, pentru a nu exista particule vizibile, ori de câte ori soluția și flaconul permit acest lucru. Se va utiliza numai soluția limpede și incoloră.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II / BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.

4. Ataşaţi un ac fluture la seringă. Injectaţi intravenos. Soluţia trebuie dministrată încet cu o rată determinată de gradul de confort al pacientului, care să nu depăşească 10 ml pe minut. Frecvenţa pulsului trebuie determinată înainte şi în timpul administrării ADVATE. În cazul apariţiei unei creşteri semnificative, reducerea ratei de administrare sau întreruperea temporară a injectării permite, de obicei, dispariţia rapidă a simptomatologiei (vezi pct 4.4 şi 4.8).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa 3000 UI. După reconstituire, ADVATE conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa aproximativ 600 UI pe ml.

Potența (Unități Internaționale) este determinată utilizând analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a ADVATE este de aproximativ 4 520-11 300 UI/mg proteină. Octocog alfa (factor VIII de coagulare uman (rADN)) este o proteină purificată care are 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnica ADN-ului recombinant, în celulele ovariene de hamster chinez (COH). Preparat fără adăugarea, în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală, a niciunei alte proteine derivată umană sau animală (exogenă).

### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,45 mmol sodiu (10 mg) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: Soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu ADVATE trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și având la dispoziție echipament pentru resuscitare, disponibil imediat în cazul unei reacții anafilactice.

### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt în concordanță cu standardele actuale OMS pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie procentual (raportat la activitatea normală a plasmei), fie în unități internaționale (în conformitate cu standardul internațional pentru factorul VIII din plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### Tratamentul la cerere

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități (UI) necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor VIII (\%)} \times 0,5.$$

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul recomandat de activitate plasmatică (exprimat în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 de mai jos poate fi folosit ca ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice sau intervențiilor chirurgicale.

<b>Tabel 1 Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale</b>		
<b>Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Cantitatea și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Pe parcursul tratamentului se recomandă ajustarea dozelor și a frecvenței de administrare a injecțiilor repetate în funcție de nivelul plasmatic al factorului VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare *in vivo* și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.

#### Copii și adolescenți

Pentru tratamentul la cerere, dozele de tratament la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă de cele de la adulți. În cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani, pentru profilaxie se recomandă administrarea unor doze de 20-50 UI factor VIII pe kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână.

#### Mod de administrare

ADVATE trebuie administrat pe cale intravenoasă. În cazul în care administrarea se face de către o altă persoană decât personal medical calificat este necesară instruirea acesteia.

Rata de administrare trebuie stabilită la o cantitate care asigură confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, nu conține particule străine și are un pH cuprins între 6,7 și 7,3.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele de șoarece sau hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La pacienții la care s-a administrat ADVATE au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv șoc anafilactic. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.



După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

#### Complicații asociate cateterului în timpul tratamentului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

#### Considerații privind excipienții

##### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE unui pacient să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### Copii și adolescenți:

Atenționările și precauțiile pentru utilizare enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii referitoare la interacțiunea ADVATE cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII referitoare la reproducerea la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea de factor VIII în timpul sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice cu ADVATE au inclus 418 subiecți cu cel puțin o expunere la ADVATE; pe parcursul acestora s-au raportat 93 de reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM apărute au fost reprezentate de dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII, cefalee; și febră.

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate (care pot include angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, bufeuri, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost rar observate și, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Este posibilă dezvoltarea anticorpilor față de proteinele de șoarece și/sau hamster, determinând apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADVATE. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

### Tabel cu descrierea succintă a reacțiilor adverse

Tabelul 2 următor prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile clinice și din raportări spontane. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Infecții și infestări	Gripă	Mai puțin frecvente
	Laringită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfătice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) <sup>d</sup> Foarte frecvente (PNA) <sup>d</sup>
	Limfangită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate <sup>c</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Modificarea gustului	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Inflamația ochilor	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
	Bufeuri	Mai puțin frecvente
	Paloare	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Mai puțin frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Mai puțin frecvente

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA</b> <b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Greață	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Urticarie	Mai puțin frecvente
	Febră	Frecvente
	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul toracelui anterior	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul toracelui	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
	Stare generală proastă	Mai puțin frecvente
	Hematom la nivelul locului de puncționare a vasului	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Cu frecvență necunoscută
	Reacții la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a numărului de monocite	Mai puțin frecvente
	Factorul VIII al coagulării scăzut <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
	Hematocrit scăzut	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Teste de laborator anormale	Mai puțin frecvente
	Complicații post-procedurale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie post-procedurală	Mai puțin frecvente
	Reacții la locul procedurii	Mai puțin frecvente

a) Calculat pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat ADVATE (418).

b) La un pacient s-a observat scăderea neașteptată a nivelului factorului VIII de coagulare în timpul perfuziei continue cu ADVATE, postoperator (zilele 10-14 postoperator). Hemostaza s-a menținut în permanență în timpul acestei perioade, iar atât nivelul plasmatic de factor VIII cât și rata de clearance au revenit la niveluri corespunzătoare până în ziua 15 postoperator. Testele pentru decelarea inhibitorului de factor VIII efectuate după terminarea perfuziei continue și la sfârșitul studiului au fost negative.

c) RAM explicate în secțiunea de mai jos.

d) Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### RAM specifice reziduurilor provenite din procesul de fabricație

Din cei 229 de pacienți tratați, testați pentru a detecta anticorpii față de proteina produsă în celulele ovarene de hamster chinez (CHO), în 3 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă a titrurilor, în 4 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele, dar nu au fost alte simptome clinice. Dintre cei 229 de pacienți tratați și testați pentru a detecta prezența anticorpilor față de IgG murină, în 10 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă, în 2 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele. Patru dintre acești pacienți au raportat efecte adverse izolate incluzând urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și o ușoară eozinofilie pe parcursul expunerilor repetate la produsul în studiu.

#### Hipersensibilitate

Reacțiile de tip alergic includ șocul anafilactic și s-au manifestat ca amețeală, paretezii, erupții cutanate tranzitorii, bufeuri, tumefierea feței, urticarie și prurit.

#### Copii și adolescenți

Cu excepția dezvoltării anticorpilor inhibitori la copii și adolescenții netratați anterior și a complicațiilor legate de cateter, în cadrul studiilor clinice nu s-au înregistrat RAM specifice vârstei.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factorul VIII de coagulare, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. ADVATE conține factorul VIII recombinant al coagulării (octocog alfa), o glicoproteină care este echivalentă biologic cu glicoproteina factorului VIII derivată din plasma umană.

Octocog alfa este o glicoproteină alcătuită din 2332 aminoacizi, cu o masă moleculară de aproximativ 280 kD. Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, octocog alfa se leagă de Factorul von Willebrand endogen din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat are rol de cofactor pentru Factorul IX activat, accelerând conversia Factorului X în Factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se formează cheagul.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, datorată nivelurilor scăzute ale activității factorului VIII ceea ce are drept consecință hemoragia masivă la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Nivelurile plasmatică ale factorului VIII sunt crescute prin terapie de substituție, permițând, astfel, o corectare temporară a deficitului de factor și oprirea tendinței la sângerare.

Au fost adunate date privind Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienții cu anticorpi inhibitori. În cadrul unui sub-studiu la pacienți netratați anterior – studiul 060103, a fost documentat tratamentul ITI la 11 asemenea cazuri. S-a efectuat o revizuire retrospectivă a diagramelor pentru 30 de pacienți copii și adolescenți privind ITI (în studiul 060703). Un registru prospectiv non-intervențional (PASS-INT-004) a documentat ITI la un număr de 44 pacienți copii, adolescenți și adulți, din care 36 au efectuat terapia ITI. Datele au arătat că se poate realiza toleranța imună.

În studiul 060201, au fost comparate două scheme de tratament profilactic pe termen lung la 53 de pacienți tratați anterior: o schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic (cu administrarea a 20 până la 80 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de  $72 \pm 6$  ore,  $n=23$ ), cu o schemă de dozare profilactică standard (20 până la 40 UI/kg la fiecare  $48 \pm 6$  ore,  $n=30$ ). Schema de tratament ghidată farmacocinetic (calculată cu o formulă specifică) a avut scopul de a menține valoarea minimă a factorului VIII  $\geq 1\%$  în intervalul de 72 ore dintre administrări. Datele obținute în acest studiu au demonstrat că cele două scheme de tratament profilactic sunt comparabile în ceea ce privește reducerea ratei de sângerare.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADVATE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) în „Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) care au dezvoltat inhibitori de factor VIII” și „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII)” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile farmacocinetice cu ADVATE s-au realizat la pacienți, cu hemofilie A severă spre moderat severă (valori de referință ale factorului VIII  $\leq 2\%$ ) tratați anterior. Analiza eşantioanelor de plasmă a fost efectuată într-un laborator central, utilizând un test de coagulare cu o singură fază. Parametrii farmacocinetici au fost adunați de la 195 de pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII  $< 1\%$ ) și au fost incluși în setul de analiză a parametrilor farmacocinetici pentru fiecare protocol. Categoriile acestor analize pentru copii mici (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 2$  ani), copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 5$  ani), copii mari (cu vârsta cuprinsă între 5 și  $< 12$  ani), adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani) și adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) au fost utilizate pentru a rezuma parametrii farmacocinetici, iar vârsta a fost considerată vârsta în momentul perfuziei.

<b>Tabel 3</b> Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru ADVATE, împărțiți pe grupe de vârstă, la pacienți cu hemofilie A severă (valoare de referință a factorului VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametru (medie ± deviație standard)</b>	<b>Copii mici (n=5)</b>	<b>Copii (n=30)</b>	<b>Copii mari (n=18)</b>	<b>Adolescenți (n=33)</b>	<b>Adulți (n=109)</b>
ASC totală (UI*ore/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperare incrementală corectată la Cmax (UI/dl per UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Timp de înjumătățire (ore)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrație plasmatică maximă după perfuzie (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Timpul mediu de rezidență (ore)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volum de distribuție la starea de echilibru (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a)</sup> Calculată ca (Cmax – valoare de referință factor VIII) împărțită la doza în UI/kg, unde Cmax este valoarea maximă după perfuzie a factorului VIII.

Siguranța și eficacitatea hemostatică a ADVATE la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la adulți. La pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 6 ani), recuperarea corectată și timpul de înjumătățire terminal a fost cu aproximativ 20% mai mică decât la adulți, ceea ce poate parțial corespunde unui volum plasmatic mai mare pe kilogram.

Nu sunt disponibile alte date farmacocinetice pentru ADVATE la pacienți care nu au beneficiat de tratament anterior.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța, toxicologia acută, toxicitatea, după doze repetate, toxicitatea locală și genotoxicitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol  
Clorură de sodiu  
Histidină  
Trehaloză  
Clorură de calciu  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (reduc)

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Doi ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au demonstrat că valabilitatea medicamentului după reconstituire este de 3 ore la temperaturi de 25°C.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: A se păstra flaconul cu produs în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

ADVATE cu sistemul BAXJECT III: A se păstra blisterul sigilat în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atât flaconul cu pulbere, cât și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt din sticlă clasa I, închise cu dopuri de cauciuc clorobutilic sau bromobutilic. Produsul este furnizat într-una dintre următoarele configurații:

- ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon ce conține 5 ml cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).
- ADVATE cu sistemul BAXJECT III: Fiecare ambalaj conține un sistem BAXJECT III gata de utilizare, într-un blister sigilat (flaconul cu pulbere și flaconul ce conține 5 ml cu solvent sunt preasamblate cu sistemul pentru reconstituire).

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADVATE se administrează intravenos după reconstituirea produsului.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual pentru a descoperi eventualele particule străine și/sau decolorări.

După reconstituire soluția este limpede, incoloră și nu conține particule străine.

A nu se utiliza soluții tulburi sau care conțin depozite.

- Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.
- A se utiliza în primele trei ore după reconstituire.
- Nu pastrați la frigider preparatul după reconstituire.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Reconstituirea cu dispozitivul BAXJECT II:

- Pentru reconstituire utilizați numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire disponibile în ambalaj.
  - A nu se utiliza în cazul în care dispozitivul BAXJECT II, sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  - Utilizați o tehnică aseptică
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfășurând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.
  7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizate în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
  8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. a

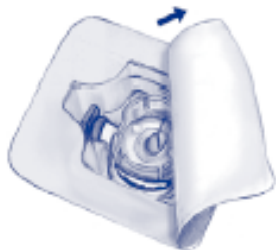


Fig. b

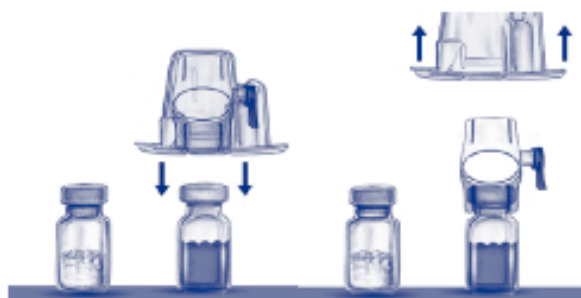


Fig. c



### Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

- A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
  4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
  5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
  6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. 1

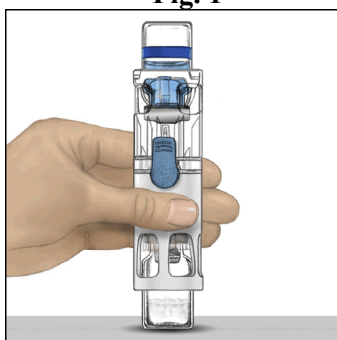


Fig. 2

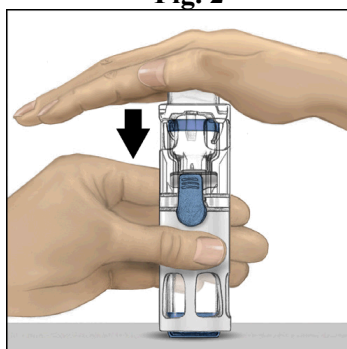
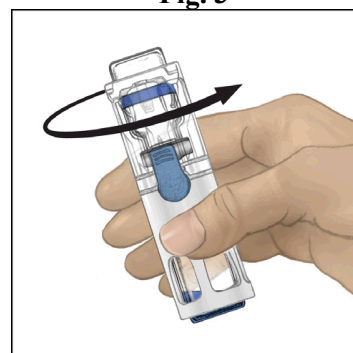


Fig. 3



### Administrație:

Utilizați o tehnică aseptică:

Înainte de administrare, medicamentele care se administrează parenteral trebuie verificate, pentru a nu exista particule vizibile, ori de câte ori soluția și flaconul permit acest lucru. Se va utiliza numai soluția limpede și incoloră.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II / BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.



4. Ataşaţi un ac fluture la seringă. Injectaţi intravenos. Soluţia trebuie dministrată încet cu o rată determinată de gradul de confort al pacientului, care să nu depăşească 10 ml pe minut. Frecvenţa pulsului trebuie determinată înainte şi în timpul administrării ADVATE. În cazul apariţiei unei creşteri semnificative, reducerea ratei de administrare sau întreruperea temporară a injectării permite, de obicei, dispariţia rapidă a simptomatologiei (vezi pct 4.4 şi 4.8).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa 250 UI. După reconstituire, ADVATE conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa aproximativ 125 UI pe ml.

Potența (Unități Internaționale) este determinată utilizând analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a ADVATE este de aproximativ 4 520-11 300 UI/mg proteină. Octocog alfa (factor VIII de coagulare uman (rADN)) este o proteină purificată care are 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnica ADN-ului recombinant, în celulele ovariene de hamster chinez (COH). Preparat fără adăugarea, în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală, a niciunei alte proteine derivată umană sau animală (exogenă).

### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,45 mmol sodiu (10 mg) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: Soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu ADVATE trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și având la dispoziție echipament pentru resuscitare, disponibil imediat în cazul unei reacții anafilactice.

### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt în concordanță cu standardele actuale OMS pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie procentual (raportat la activitatea normală a plasmei), fie în unități internaționale (în conformitate cu standardul internațional pentru factorul VIII din plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### Tratamentul la cerere

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități (UI) necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor VIII (\%)} \times 0,5.$$

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul recomandat de activitate plasmatică (exprimat în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 de mai jos poate fi folosit ca ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice sau intervențiilor chirurgicale.

<b>Tabel 1 Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale</b>		
<b>Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Cantitatea și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Pe parcursul tratamentului se recomandă ajustarea dozelor și a frecvenței de administrare a injecțiilor repetate în funcție de nivelul plasmatic al factorului VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare *in vivo* și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.

#### Copii și adolescenți

Pentru tratamentul la cerere, dozele de tratament la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă de cele de la adulți. În cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani, pentru profilaxie se recomandă administrarea unor doze de 20-50 UI factor VIII pe kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână.

#### Mod de administrare

ADVATE trebuie administrat pe cale intravenoasă. În cazul în care administrarea se face de către o altă persoană decât personal medical calificat este necesară instruirea acesteia.

Rata de administrare trebuie stabilită la o cantitate care asigură confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, nu conține particule străine și are un pH cuprins între 6,7 și 7,3.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele de șoarece sau hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La pacienții la care s-a administrat ADVATE au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv șoc anafilactic. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

Din cauza scăderii volumului de injectare pentru ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile, în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate aveți la dispoziție mai puțin timp pentru a opri injectarea. De aceea se recomandă ca injectarea de ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile să fie realizată cu o grijă deosebită, mai ales în cazul copiilor.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG

direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurate în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere. După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

#### Administrarea greșită a ADVATE

În cazul ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile, administrarea greșită (intraarterială sau paravenoasă) poate duce la reacții minore, pe termen scurt, la nivelul locului de perfuzare, cum ar fi echimozele și eritemul.

#### Complicații asociate cateterului în timpul tratamentului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

#### Considerații privind excipienții

##### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE unui pacient să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### Copii și adolescenți:

Atenționările și precauțiile pentru utilizare enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii referitoare la interacțiunea ADVATE cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII referitoare la reproducerea la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea de factor VIII în timpul

sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice cu ADVATE au inclus 418 subiecți cu cel puțin o expunere la ADVATE; pe parcursul acestora s-au raportat 93 de reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM apărute au fost reprezentate de dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII, cefalee; și febră.

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate (care pot include angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, bufeuri, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost rar observate și, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Este posibilă dezvoltarea anticorpilor față de proteinele de șoarece și/sau hamster, determinând apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADVATE. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

##### Tabel cu descrierea succintă a reacțiilor adverse

Tabelul 2 următor prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile clinice și din raportări spontane. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Infecții și infestări	Gripă	Mai puțin frecvente
	Laringită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) <sup>d</sup> Foarte frecvente (PNA) <sup>d</sup>
	Limfangită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate <sup>c</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Modificarea gustului	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Infламаția ochilor	Mai puțin frecvente

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA</b> <b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
	Bufeuri	Mai puțin frecvente
	Paloare	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Mai puțin frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Mai puțin frecvente
	Greață	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Frecvente
	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul toracelui anterior	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul toracelui	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
	Stare generală proastă	Mai puțin frecvente
	Hematom la nivelul locului de puncționare a vasului	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Cu frecvență necunoscută
	Reacții la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută
	Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creștere a numărului de monocite	Mai puțin frecvente
	Factorul VIII al coagulării scăzut <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
	Hematocrit scăzut	Mai puțin frecvente
	Teste de laborator anormale	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Complicații post-procedurale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie post-procedurală	Mai puțin frecvente
	Reacții la locul procedurii	Mai puțin frecvente

- a) Calculat pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat ADVATE (418).
- b) La un pacient s-a observat scăderea neașteptată a nivelului factorului VIII de coagulare în timpul perfuziei continue cu ADVATE, postoperator (zilele 10-14 postoperator). Hemostaza s-a menținut în permanență în timpul acestei perioade, iar atât nivelul plasmatic de factor VIII cât și rata de clearance au revenit la niveluri corespunzătoare până în ziua 15 postoperator. Testele pentru decelarea inhibitorului de factor VIII efectuate după terminarea perfuziei continue și la sfârșitul studiului au fost negative.
- c) RAM explicate în secțiunea de mai jos.
- d) Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### RAM specifice reziduurilor provenite din procesul de fabricație

Din cei 229 de pacienți tratați, testați pentru a detecta anticorpilor față de proteina produsă în celulele ovariene de hamster chinez (CHO), în 3 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă a titrurilor, în 4 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele, dar nu au fost alte simptome clinice. Dintre cei 229 de pacienți tratați și testați pentru a detecta prezența anticorpilor față de IgG murină, în 10 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă, în 2 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele. Patru dintre acești pacienți au raportat efecte adverse izolate incluzând urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și o ușoară eozinofilie pe parcursul expunerilor repetate la produsul în studiu.

### Hipersensibilitate

Reacțiile de tip alergic includ șocul anafilactic și s-au manifestat ca amețeală, parestezii, erupții cutanate tranzitorii, bufeuri, tumefierea feței, urticarie și prurit.

### Copii și adolescenți

Cu excepția dezvoltării anticorpilor inhibitori la copii și adolescenții netratați anterior și a complicațiilor legate de cateter, în cadrul studiilor clinice nu s-au înregistrat RAM specifice vârstei.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factorul VIII de coagulare, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. ADVATE conține factorul VIII recombinant al coagulării (octocog alfa), o glicoproteină care este echivalentă biologic cu glicoproteina factorului VIII derivată din plasma umană.

Octocog alfa este o glicoproteină alcătuită din 2332 aminoacizi, cu o masă moleculară de aproximativ 280 kD. Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, octocog alfa se leagă de Factorul von Willebrand endogen din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat are rol de cofactor pentru Factorul IX activat, accelerând conversia Factorului X în Factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se formează cheagul.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, datorată nivelurilor scăzute ale activității factorului VIII ceea ce are drept consecință hemoragia masivă la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Nivelurile plasmatiche ale factorului VIII sunt crescute prin terapie de substituție, permițând, astfel, o corectare temporară a deficitului de factor și oprirea tendinței la sângerare.

Au fost adunate date privind Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienții cu anticorpi inhibitori. În cadrul unui sub-studiu la pacienți netratați anterior – studiul 060103, a fost documentat tratamentul ITI la 11 asemenea cazuri. S-a efectuat o revizuire retrospectivă a diagramelor pentru 30 de pacienți copii și adolescenți privind ITI (în studiul 060703). Un registru prospectiv non-intervențional (PASS-INT-004) a documentat ITI la un număr de 44 pacienți copii, adolescenți și adulți, din care 36 au efectuat terapia ITI. Datele au arătat că se poate realiza toleranța imună.

În studiul 060201, au fost comparate două scheme de tratament profilactic pe termen lung la 53 de pacienți tratați anterior: o schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic (cu administrarea a 20 până la 80 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de  $72 \pm 6$  ore,  $n=23$ ), cu o schemă de dozare profilactică standard (20 până la 40 UI/kg la fiecare  $48 \pm 6$  ore,  $n=30$ ). Schema de tratament ghidată farmacocinetic (calculată cu o formulă specifică) a avut scopul de a menține valoarea minimă a factorului VIII  $\geq 1\%$  în intervalul de 72 ore dintre administrări. Datele obținute în



acest studiu au demonstrat că cele două scheme de tratament profilactic sunt comparabile în ceea ce privește reducerea ratei de sângerare.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADVATE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) în „Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienți cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) care au dezvoltat inhibitori de factor VIII” și „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII)” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile farmacocinetice cu ADVATE s-au realizat la pacienți, cu hemofilia A severă spre moderat severă (valori de referință ale factorului VIII  $\leq 2\%$ ) tratați anterior. Analiza eşantioanelor de plasmă a fost efectuată într-un laborator central, utilizând un test de coagulare cu o singură fază. Parametrii farmacocinetici au fost adunați de la 195 de pacienți cu hemofilia A severă (valoare de referință a factorului VIII  $< 1\%$ ) și au fost incluși în setul de analiză a parametrilor farmacocinetici pentru fiecare protocol. Categoriile acestor analize pentru copii mici (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 2$  ani), copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 5$  ani), copii mari (cu vârsta cuprinsă între 5 și  $< 12$  ani), adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani) și adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) au fost utilizate pentru a rezuma parametrii farmacocinetici, iar vârsta a fost considerată vârsta în momentul perfuziei.

<b>Tabel 3</b> Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru ADVATE, împărțiți pe grupe de vârstă, la pacienți cu hemofilia A severă (valoare de referință a factorului VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametru (medie ± deviație standard)</b>	<b>Copii mici (n=5)</b>	<b>Copii (n=30)</b>	<b>Copii mari (n=18)</b>	<b>Adolescenți (n=33)</b>	<b>Adulți (n=109)</b>
ASC totală (UI*ore/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperare incrementală corectată la Cmax (UI/dl per UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Timp de înjumătățire (ore)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrație plasmatică maximă după perfuzie (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Timpul mediu de rezidență (ore)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volum de distribuție la starea de echilibru (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a)</sup> Calculată ca (Cmax – valoare de referință factor VIII) împărțită la doza în UI/kg, unde Cmax este valoarea maximă după perfuzie a factorului VIII.

Siguranța și eficacitatea hemostatică a ADVATE la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la adulți. La pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 6 ani), recuperarea corectată și timpul de

înjumătățire terminal a fost cu aproximativ 20% mai mică decât la adulți, ceea ce poate parțial corespunde unui volum plasmatic mai mare pe kilogram.

Nu sunt disponibile alte date farmacocinetice pentru ADVATE la pacienți care nu au beneficiat de tratament anterior.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța, toxicologia acută, toxicitatea, după doze repetate, toxicitatea locală și genotoxicitatea.

Un studiu pe iepuri privind toleranța locală a demonstrat că ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile este bine tolerat după administrarea intravenoasă. În urma administrării intraarteriale și în urma administrării paravenoase s-a observat o ușoară înroșire tranzitorie la nivelul locului de administrare. Cu toate acestea, nu s-au observat alte reacții adverse histopatologice asociate indicând o natură tranzitorie a acestei constatări.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol

Clorură de sodiu

Histidină

Trehaloză

Clorură de calciu

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (reduc)

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Doi ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au demonstrat că valabilitatea medicamentului după reconstituire este de 3 ore la temperaturi de 25°C.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

#### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: A se păstra flaconul cu produs în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

ADVATE cu sistemul BAXJECT III: A se păstra blisterul sigilat în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atât flaconul cu pulbere, cât și flaconul ce conține 2 ml cu solvent sunt din sticlă clasa I, închise cu dopuri de cauciuc clorobutilic sau bromobutilic. Produsul este furnizat într-una dintre următoarele configurații:

- ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon ce conține 2 ml cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).
- ADVATE cu sistemul BAXJECT III: Fiecare ambalaj conține un sistem BAXJECT III gata de utilizare, într-un blister sigilat (flaconul cu pulbere și flaconul ce conține 2 ml cu solvent sunt preasamblate cu sistemul pentru reconstituire).

#### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADVATE se administrează intravenos după reconstituirea produsului.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual pentru a descoperi eventualele particule străine și/sau decolorări.

După reconstituire soluția este limpede, incoloră și nu conține particule străine.

A nu se utiliza soluții tulburi sau care conțin depozite.

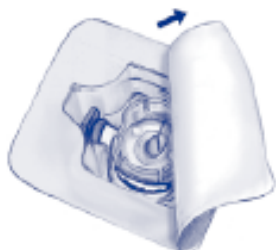
- Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.
- A se utiliza în primele trei ore după reconstituire.
- Nu pastrați la frigider preparatul după reconstituire.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

##### Reconstituirea cu dispozitivul BAXJECT II:

- Pentru reconstituire utilizați numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire disponibile în ambalaj.
  - A nu se utiliza în cazul în care dispozitivul BAXJECT II, sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  - Utilizați o tehnică aseptică
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfăcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.

7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizat în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

**Fig. a**



**Fig. b**



**Fig. c**

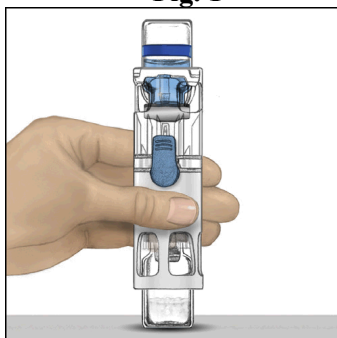


### Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

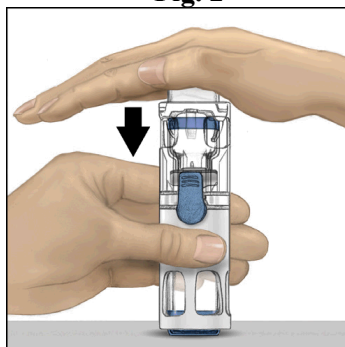
- A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister

1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

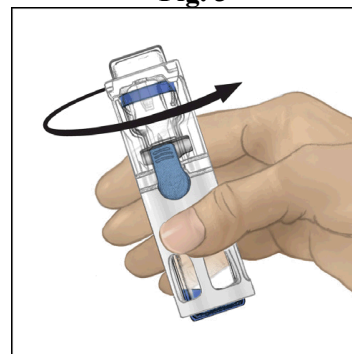
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**



#### Administrare:

Utilizați o tehnică aseptică:

Înainte de administrare, medicamentele care se administrează parenteral trebuie verificate, pentru a nu exista particule vizibile, ori de câte ori soluția și flaconul permit acest lucru. Se va utiliza numai soluția limpede și incoloră.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II / BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.
4. Atașați un ac fluture la seringă. Injectați intravenos. Soluția trebuie administrată încet cu o rată determinată de gradul de confort al pacientului, care să nu depășească 10 ml pe minut. Frecvența pulsului trebuie determinată înainte și în timpul administrării ADVATE. În cazul apariției unei creșteri semnificative, reducerea ratei de administrare sau întreruperea temporară a injectării permite, de obicei, dispariția rapidă a simptomatologiei (vezi pct 4.4 și 4.8).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa 500 UI. După reconstituire, ADVATE conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa aproximativ 250 UI pe ml.

Potența (Unități Internaționale) este determinată utilizând analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a ADVATE este de aproximativ 4 520-11 300 UI/mg proteină. Octocog alfa (factor VIII de coagulare uman (rADN)) este o proteină purificată care are 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnica ADN-ului recombinant, în celulele ovariene de hamster chinez (COH). Preparat fără adăugarea, în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală, a niciunei alte proteine derivată umană sau animală (exogenă).

### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,45 mmol sodiu (10 mg) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: Soluție limpede și incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ADVATE trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și având la dispoziție echipament pentru resuscitare, disponibil imediat în cazul unei reacții anafilactice.

### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt în concordanță cu standardele actuale OMS pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie procentual (raportat la activitatea normală a plasmei), fie în unități internaționale (în conformitate cu standardul internațional pentru factorul VIII din plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### Tratamentul la cerere

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități (UI) necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor VIII (\%)} \times 0,5.$$

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul recomandat de activitate plasmatică (exprimat în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 de mai jos poate fi folosit ca ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice sau intervențiilor chirurgicale.

<b>Tabel 1 Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale</b>		
<b>Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Cantitatea și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Pe parcursul tratamentului se recomandă ajustarea dozelor și a frecvenței de administrare a injecțiilor repetate în funcție de nivelul plasmatic al factorului VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare *in vivo* și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.

#### Copii și adolescenți

Pentru tratamentul la cerere, dozele de tratament la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă de cele de la adulți. În cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani, pentru profilaxie se recomandă administrarea unor doze de 20-50 UI factor VIII pe kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână.

#### Mod de administrare

ADVATE trebuie administrat pe cale intravenoasă. În cazul în care administrarea se face de către o altă persoană decât personal medical calificat este necesară instruirea acesteia.

Rata de administrare trebuie stabilită la o cantitate care asigură confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, nu conține particule străine și are un pH cuprins între 6,7 și 7,3.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele de șoarece sau hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La pacienții la care s-a administrat ADVATE au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv șoc anafilactic. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

Din cauza scăderii volumului de injectare pentru ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile, în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate aveți la dispoziție mai puțin timp pentru a opri injectarea. De aceea se recomandă ca injectarea de ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile să fie realizată cu o grijă deosebită, mai ales în cazul copiilor.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG



direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.

După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

#### Administrarea greșită a ADVATE

În cazul ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile, administrarea greșită (intraarterială sau paravenoasă) poate duce la reacții minore, pe termen scurt, la nivelul locului de perfuzare, cum ar fi echimozele și eritemul.

#### Complicații asociate cateterului în timpul tratamentului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

#### Considerații privind excipienții

##### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE unui pacient să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### Copii și adolescenți:

Atenționările și precauțiile pentru utilizare enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii referitoare la interacțiunea ADVATE cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII referitoare la reproducerea la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea de factor VIII în timpul

sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice cu ADVATE au inclus 418 subiecți cu cel puțin o expunere la ADVATE; pe parcursul acestora s-au raportat 93 de reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM apărute au fost reprezentate de dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII, cefalee; și febră.

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate (care pot include angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, bufeuri, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost rar observate și, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Este posibilă dezvoltarea anticorpilor față de proteinele de șoarece și/sau hamster, determinând apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADVATE. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

##### Tabel cu descrierea succintă a reacțiilor adverse

Tabelul 2 următor prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile clinice și din raportări spontane. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Infecții și infestări	Gripă	Mai puțin frecvente
	Laringită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) <sup>d</sup> Foarte frecvente (PNA) <sup>d</sup>
	Limfangită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate <sup>c</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Modificarea gustului	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Infламаția ochilor	Mai puțin frecvente

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA</b> <b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
	Bufeuri	Mai puțin frecvente
	Paloare	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Mai puțin frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Mai puțin frecvente
	Greață	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Frecvente
	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul toracelui anterior	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul toracelui	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
	Stare generală proastă	Mai puțin frecvente
	Hematom la nivelul locului de punționare a vasului	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Cu frecvență necunoscută
	Reacții la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută
	Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creștere a numărului de monocite	Mai puțin frecvente
	Factorul VIII al coagulării scăzut <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
	Hematocrit scăzut	Mai puțin frecvente
	Teste de laborator anormale	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Complicații post-procedurale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie post-procedurală	Mai puțin frecvente
	Reacții la locul procedurii	Mai puțin frecvente

- a) Calculat pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat ADVATE (418).
- b) La un pacient s-a observat scăderea neașteptată a nivelului factorului VIII de coagulare în timpul perfuziei continue cu ADVATE, postoperator (zilele 10-14 postoperator). Hemostaza s-a menținut în permanență în timpul acestei perioade, iar atât nivelul plasmatic de factor VIII cât și rata de clearance au revenit la niveluri corespunzătoare până în ziua 15 postoperator. Testele pentru decelarea inhibitorului de factor VIII efectuate după terminarea perfuziei continue și la sfârșitul studiului au fost negative.
- c) RAM explicate în secțiunea de mai jos.
- d) Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### RAM specifice reziduurilor provenite din procesul de fabricație

Din cei 229 de pacienți tratați, testați pentru a detecta anticorpilor față de proteina produsă în celulele ovariene de hamster chinez (CHO), în 3 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă a titrurilor, în 4 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele, dar nu au fost alte simptome clinice. Dintre cei 229 de pacienți tratați și testați pentru a detecta prezența anticorpilor față de IgG murină, în 10 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă, în 2 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele. Patru dintre acești pacienți au raportat efecte adverse izolate incluzând urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și o ușoară eozinofilie pe parcursul expunerilor repetate la produsul în studiu.

### Hipersensibilitate

Reacțiile de tip alergic includ șocul anafilactic și s-au manifestat ca amețeală, parestezii, erupții cutanate tranzitorii, bufeuri, tumefierea feței, urticarie și prurit.

### Copii și adolescenți

Cu excepția dezvoltării anticorpilor inhibitori la copii și adolescenții netratați anterior și a complicațiilor legate de cateter, în cadrul studiilor clinice nu s-au înregistrat RAM specifice vârstei.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factorul VIII de coagulare, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. ADVATE conține factorul VIII recombinant al coagulării (octocog alfa), o glicoproteină care este echivalentă biologic cu glicoproteina factorului VIII derivată din plasma umană.

Octocog alfa este o glicoproteină alcătuită din 2332 aminoacizi, cu o masă moleculară de aproximativ 280 kD. Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, octocog alfa se leagă de Factorul von Willebrand endogen din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat are rol de cofactor pentru Factorul IX activat, accelerând conversia Factorului X în Factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se formează cheagul.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, datorată nivelurilor scăzute ale activității factorului VIII ceea ce are drept consecință hemoragia masivă la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Nivelurile plasmatice ale factorului VIII sunt crescute prin terapie de substituție, permițând, astfel, o corectare temporară a deficitului de factor și oprirea tendinței la sângerare.

Au fost adunate date privind Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienții cu anticorpi inhibitori. În cadrul unui sub-studiu la pacienți netratați anterior – studiul 060103, a fost documentat tratamentul ITI la 11 asemenea cazuri. S-a efectuat o revizuire retrospectivă a diagramelor pentru 30 de pacienți copii și adolescenți privind ITI (în studiul 060703). Un registru prospectiv non-intervențional (PASS-INT-004) a documentat ITI la un număr de 44 pacienți copii, adolescenți și adulți, din care 36 au efectuat terapia ITI. Datele au arătat că se poate realiza toleranța imună.

În studiul 060201, au fost comparate două scheme de tratament profilactic pe termen lung la 53 de pacienți tratați anterior: o schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic (cu administrarea a 20 până la 80 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de  $72 \pm 6$  ore,  $n=23$ ), cu o schemă de dozare profilactică standard (20 până la 40 UI/kg la fiecare  $48 \pm 6$  ore,  $n=30$ ). Schema de tratament ghidată farmacocinetic (calculată cu o formulă specifică) a avut scopul de a menține valoarea minimă a factorului VIII  $\geq 1\%$  în intervalul de 72 ore dintre administrări. Datele obținute în

acest studiu au demonstrat că cele două scheme de tratament profilactic sunt comparabile în ceea ce privește reducerea ratei de sângere.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADVATE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) în „Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienți cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) care au dezvoltat inhibitori de factor VIII” și „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII)” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile farmacocinetice cu ADVATE s-au realizat la pacienți, cu hemofilia A severă spre moderat severă (valori de referință ale factorului VIII  $\leq 2\%$ ) tratați anterior. Analiza eșantioanelor de plasmă a fost efectuată într-un laborator central, utilizând un test de coagulare cu o singură fază. Parametrii farmacocinetici au fost adunați de la 195 de pacienți cu hemofilia A severă (valoare de referință a factorului VIII  $< 1\%$ ) și au fost incluși în setul de analiză a parametrilor farmacocinetici pentru fiecare protocol. Categoriile acestor analize pentru copii mici (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 2$  ani), copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 5$  ani), copii mari (cu vârsta cuprinsă între 5 și  $< 12$  ani), adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani) și adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) au fost utilizate pentru a rezuma parametrii farmacocinetici, iar vârsta a fost considerată vârsta în momentul perfuziei.

<b>Tabel 3</b> Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru ADVATE, împărțiți pe grupe de vârstă, la pacienți cu hemofilia A severă (valoare de referință a factorului VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametru (medie ± deviație standard)</b>	<b>Copii mici (n=5)</b>	<b>Copii (n=30)</b>	<b>Copii mari (n=18)</b>	<b>Adolescenți (n=33)</b>	<b>Adulți (n=109)</b>
ASC totală (UI*ore/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperare incrementală corectată la Cmax (UI/dl per UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Timp de înjumătățire (ore)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrație plasmatică maximă după perfuzie (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Timpul mediu de rezidență (ore)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volum de distribuție la starea de echilibru (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a)</sup> Calculată ca (Cmax – valoare de referință factor VIII) împărțită la doza în UI/kg, unde Cmax este valoarea maximă după perfuzie a factorului VIII.

Siguranța și eficacitatea hemostatică a ADVATE la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la adulți. La pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 6 ani), recuperarea corectată și timpul de

înjumătățire terminal a fost cu aproximativ 20% mai mică decât la adulți, ceea ce poate parțial corespunde unui volum plasmatic mai mare pe kilogram.

Nu sunt disponibile alte date farmacocinetice pentru ADVATE la pacienți care nu au beneficiat de tratament anterior.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța, toxicologia acută, toxicitatea, după doze repetate, toxicitatea locală și genotoxicitatea.

Un studiu pe iepuri privind toleranța locală a demonstrat că ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile este bine tolerat după administrarea intravenoasă. În urma administrării intraarteriale și în urma administrării paravenoase s-a observat o ușoară înroșire tranzitorie la nivelul locului de administrare. Cu toate acestea, nu s-au observat alte reacții adverse histopatologice asociate indicând o natură tranzitorie a acestei constatări.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol  
Clorură de sodiu  
Histidină  
Trehaloză  
Clorură de calciu  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (reduc)

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Doi ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au demonstrat că valabilitatea medicamentului după reconstituire este de 3 ore la temperaturi de 25°C.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

#### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: A se păstra flaconul cu produs în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

ADVATE cu sistemul BAXJECT III: A se păstra blisterul sigilat în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atât flaconul cu pulbere, cât și flaconul ce conține 2 ml cu solvent sunt din sticlă clasa I, închise cu dopuri de cauciuc clorobutilic sau bromobutilic. Produsul este furnizat într-una dintre următoarele configurații:

- ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon ce conține 2 ml cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).
- ADVATE cu sistemul BAXJECT III: Fiecare ambalaj conține un sistem BAXJECT III gata de utilizare, într-un blister sigilat (flaconul cu pulbere și flaconul ce conține 2 ml cu solvent sunt preasamblate cu sistemul pentru reconstituire).

#### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADVATE se administrează intravenos după reconstituirea produsului.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual pentru a descoperi eventualele particule străine și/sau decolorări.

După reconstituire soluția este limpede, incoloră și nu conține particule străine.

A nu se utiliza soluții tulburi sau care conțin depozite.

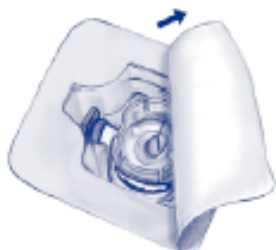
- Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.
- A se utiliza în primele trei ore după reconstituire.
- Nu pastrați la frigider preparatul după reconstituire.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

##### Reconstituirea cu dispozitivul BAXJECT II:

- Pentru reconstituire utilizați numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire disponibile în ambalaj.
  - A nu se utiliza în cazul în care dispozitivul BAXJECT II, sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  - Utilizați o tehnică aseptică
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfăcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.

7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizat în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

**Fig. a**



**Fig. b**



**Fig. c**

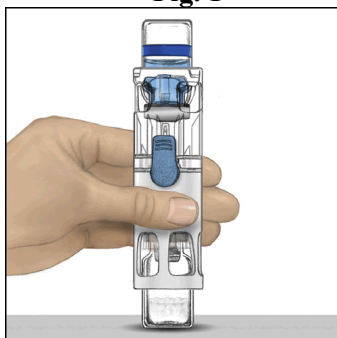


### Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

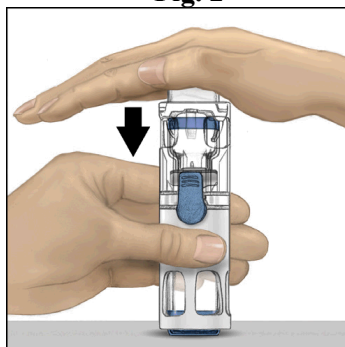
- A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister

1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

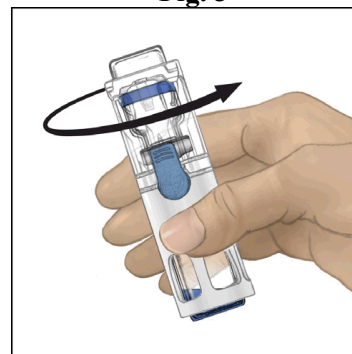
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**





#### Administrare:

Utilizați o tehnică aseptică:

Înainte de administrare, medicamentele care se administrează parenteral trebuie verificate, pentru a nu exista particule vizibile, ori de câte ori soluția și flaconul permit acest lucru. Se va utiliza numai soluția limpede și incoloră.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II / BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.
4. Atașați un ac fluture la seringă. Injectați intravenos. Soluția trebuie administrată încet cu o rată determinată de gradul de confort al pacientului, care să nu depășească 10 ml pe minut. Frecvența pulsului trebuie determinată înainte și în timpul administrării ADVATE. În cazul apariției unei creșteri semnificative, reducerea ratei de administrare sau întreruperea temporară a injectării permite, de obicei, dispariția rapidă a simptomatologiei (vezi pct 4.4 și 4.8).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa 1000 UI. După reconstituire, ADVATE conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa aproximativ 500 UI pe ml.

Potența (Unități Internaționale) este determinată utilizând analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a ADVATE este de aproximativ 4 520-11 300 UI/mg proteină. Octocog alfa (factor VIII de coagulare uman (rADN)) este o proteină purificată care are 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnica ADN-ului recombinant, în celulele ovariene de hamster chinez (COH). Preparat fără adăugarea, în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală, a niciunei alte proteine derivată umană sau animală (exogenă).

### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,45 mmol sodiu (10 mg) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: Soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu ADVATE trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și având la dispoziție echipament pentru resuscitare, disponibil imediat în cazul unei reacții anafilactice.

### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt în concordanță cu standardele actuale OMS pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie procentual (raportat la activitatea normală a plasmei), fie în unități internaționale (în conformitate cu standardul internațional pentru factorul VIII din plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### Tratamentul la cerere

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități (UI) necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor VIII (\%)} \times 0,5.$$

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul recomandat de activitate plasmatică (exprimat în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 de mai jos poate fi folosit ca ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice sau intervențiilor chirurgicale.

<b>Tabel 1 Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale</b>		
<b>Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Cantitatea și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Pe parcursul tratamentului se recomandă ajustarea dozelor și a frecvenței de administrare a injecțiilor repetate în funcție de nivelul plasmatic al factorului VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare *in vivo* și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.

#### Copii și adolescenți

Pentru tratamentul la cerere, dozele de tratament la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă de cele de la adulți. În cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani, pentru profilaxie se recomandă administrarea unor doze de 20-50 UI factor VIII pe kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână.

#### Mod de administrare

ADVATE trebuie administrat pe cale intravenoasă. În cazul în care administrarea se face de către o altă persoană decât personal medical calificat este necesară instruirea acesteia.

Rata de administrare trebuie stabilită la o cantitate care asigură confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, nu conține particule străine și are un pH cuprins între 6,7 și 7,3.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele de șoarece sau hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La pacienții la care s-a administrat ADVATE au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv șoc anafilactic. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

Din cauza scăderii volumului de injectare pentru ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile, în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate aveți la dispoziție mai puțin timp pentru a opri injectarea. De aceea se recomandă ca injectarea de ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile să fie realizată cu o grijă deosebită, mai ales în cazul copiilor.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG

direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurate în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere. După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

#### Administrarea greșită a ADVATE

În cazul ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile, administrarea greșită (intraarterială sau paravenoasă) poate duce la reacții minore, pe termen scurt, la nivelul locului de perfuzare, cum ar fi echimozele și eritemul.

#### Complicații asociate cateterului în timpul tratamentului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

#### Considerații privind excipienții

##### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE unui pacient să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### Copii și adolescenți:

Atenționările și precauțiile pentru utilizare enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii referitoare la interacțiunea ADVATE cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII referitoare la reproducerea la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea de factor VIII în timpul

sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice cu ADVATE au inclus 418 subiecți cu cel puțin o expunere la ADVATE; pe parcursul acestora s-au raportat 93 de reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM apărute au fost reprezentate de dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII, cefalee; și febră.

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate (care pot include angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, bufeuri, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost rar observate și, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Este posibilă dezvoltarea anticorpilor față de proteinele de șoarece și/sau hamster, determinând apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADVATE. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

##### Tabel cu descrierea succintă a reacțiilor adverse

Tabelul 2 următor prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile clinice și din raportări spontane. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Infecții și infestări	Gripă	Mai puțin frecvente
	Laringită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) <sup>d</sup> Foarte frecvente (PNA) <sup>d</sup>
	Limfangită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate <sup>c</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Modificarea gustului	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Infламаția ochilor	Mai puțin frecvente

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA</b> <b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
	Bufeuri	Mai puțin frecvente
	Paloare	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Mai puțin frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Mai puțin frecvente
	Greață	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Frecvente
	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul toracelui anterior	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul toracelui	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
	Stare generală proastă	Mai puțin frecvente
	Hematom la nivelul locului de punționare a vasului	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Cu frecvență necunoscută
	Reacții la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută
	Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creștere a numărului de monocite	Mai puțin frecvente
	Factorul VIII al coagulării scăzut <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
	Hematocrit scăzut	Mai puțin frecvente
	Teste de laborator anormale	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Complicații post-procedurale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie post-procedurală	Mai puțin frecvente
	Reacții la locul procedurii	Mai puțin frecvente

- a) Calculat pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat ADVATE (418).
- b) La un pacient s-a observat scăderea neașteptată a nivelului factorului VIII de coagulare în timpul perfuziei continue cu ADVATE, postoperator (zilele 10-14 postoperator). Hemostaza s-a menținut în permanență în timpul acestei perioade, iar atât nivelul plasmatic de factor VIII cât și rata de clearance au revenit la niveluri corespunzătoare până în ziua 15 postoperator. Testele pentru decelarea inhibitorului de factor VIII efectuate după terminarea perfuziei continue și la sfârșitul studiului au fost negative.
- c) RAM explicate în secțiunea de mai jos.
- d) Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### RAM specifice reziduurilor provenite din procesul de fabricație

Din cei 229 de pacienți tratați, testați pentru a detecta anticorpilor față de proteina produsă în celulele ovariene de hamster chinez (CHO), în 3 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă a titrurilor, în 4 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele, dar nu au fost alte simptome clinice. Dintre cei 229 de pacienți tratați și testați pentru a detecta prezența anticorpilor față de IgG murină, în 10 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă, în 2 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele. Patru dintre acești pacienți au raportat efecte adverse izolate incluzând urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și o ușoară eozinofilie pe parcursul expunerilor repetate la produsul în studiu.

### Hipersensibilitate

Reacțiile de tip alergic includ șocul anafilactic și s-au manifestat ca amețeală, parestezii, erupții cutanate tranzitorii, bufeuri, tumefierea feței, urticarie și prurit.

### Copii și adolescenți

Cu excepția dezvoltării anticorpilor inhibitori la copii și adolescenții netratați anterior și a complicațiilor legate de cateter, în cadrul studiilor clinice nu s-au înregistrat RAM specifice vârstei.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factorul VIII de coagulare, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. ADVATE conține factorul VIII recombinant al coagulării (octocog alfa), o glicoproteină care este echivalentă biologic cu glicoproteina factorului VIII derivată din plasma umană.

Octocog alfa este o glicoproteină alcătuită din 2332 aminoacizi, cu o masă moleculară de aproximativ 280 kD. Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, octocog alfa se leagă de Factorul von Willebrand endogen din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat are rol de cofactor pentru Factorul IX activat, accelerând conversia Factorului X în Factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se formează cheagul.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, datorată nivelurilor scăzute ale activității factorului VIII ceea ce are drept consecință hemoragia masivă la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Nivelurile plasmatiche ale factorului VIII sunt crescute prin terapie de substituție, permițând, astfel, o corectare temporară a deficitului de factor și oprirea tendinței la sângerare.

Au fost adunate date privind Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienții cu anticorpi inhibitori. În cadrul unui sub-studiu la pacienți netratați anterior – studiul 060103, a fost documentat tratamentul ITI la 11 asemenea cazuri. S-a efectuat o revizuire retrospectivă a diagramelor pentru 30 de pacienți copii și adolescenți privind ITI (în studiul 060703). Un registru prospectiv non-intervențional (PASS-INT-004) a documentat ITI la un număr de 44 pacienți copii, adolescenți și adulți, din care 36 au efectuat terapia ITI. Datele au arătat că se poate realiza toleranța imună.

În studiul 060201, au fost comparate două scheme de tratament profilactic pe termen lung la 53 de pacienți tratați anterior: o schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic (cu administrarea a 20 până la 80 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de  $72 \pm 6$  ore,  $n=23$ ), cu o schemă de dozare profilactică standard (20 până la 40 UI/kg la fiecare  $48 \pm 6$  ore,  $n=30$ ). Schema de tratament ghidată farmacocinetic (calculată cu o formulă specifică) a avut scopul de a menține valoarea minimă a factorului VIII  $\geq 1\%$  în intervalul de 72 ore dintre administrări. Datele obținute în



acest studiu au demonstrat că cele două scheme de tratament profilactic sunt comparabile în ceea ce privește reducerea ratei de sângerare.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADVATE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) în „Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienți cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) care au dezvoltat inhibitori de factor VIII” și „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII)” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile farmacocinetice cu ADVATE s-au realizat la pacienți, cu hemofilia A severă spre moderat severă (valori de referință ale factorului VIII  $\leq 2\%$ ) tratați anterior. Analiza eșantioanelor de plasmă a fost efectuată într-un laborator central, utilizând un test de coagulare cu o singură fază. Parametrii farmacocinetici au fost adunați de la 195 de pacienți cu hemofilia A severă (valoare de referință a factorului VIII  $< 1\%$ ) și au fost incluși în setul de analiză a parametrilor farmacocinetici pentru fiecare protocol. Categoriile acestor analize pentru copii mici (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 2$  ani), copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 5$  ani), copii mari (cu vârsta cuprinsă între 5 și  $< 12$  ani), adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani) și adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) au fost utilizate pentru a rezuma parametrii farmacocinetici, iar vârsta a fost considerată vârsta în momentul perfuziei.

<b>Tabel 3</b> Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru ADVATE, împărțiți pe grupe de vârstă, la pacienți cu hemofilia A severă (valoare de referință a factorului VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametru (medie ± deviație standard)</b>	<b>Copii mici (n=5)</b>	<b>Copii (n=30)</b>	<b>Copii mari (n=18)</b>	<b>Adolescenți (n=33)</b>	<b>Adulți (n=109)</b>
ASC totală (UI*ore/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperare incrementală corectată la Cmax (UI/dl per UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Timp de înjumătățire (ore)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrație plasmatică maximă după perfuzie (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Timpul mediu de rezidență (ore)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volum de distribuție la starea de echilibru (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a)</sup> Calculată ca (Cmax – valoare de referință factor VIII) împărțită la doza în UI/kg, unde Cmax este valoarea maximă după perfuzie a factorului VIII.

Siguranța și eficacitatea hemostatică a ADVATE la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la adulți. La pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 6 ani), recuperarea corectată și timpul de

înjumătățire terminal a fost cu aproximativ 20% mai mică decât la adulți, ceea ce poate parțial corespunde unui volum plasmatic mai mare pe kilogram.

Nu sunt disponibile alte date farmacocinetice pentru ADVATE la pacienți care nu au beneficiat de tratament anterior.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța, toxicologia acută, toxicitatea, după doze repetate, toxicitatea locală și genotoxicitatea.

Un studiu pe iepuri privind toleranța locală a demonstrat că ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile este bine tolerat după administrarea intravenoasă. În urma administrării intraarteriale și în urma administrării paravenoase s-a observat o ușoară înroșire tranzitorie la nivelul locului de administrare. Cu toate acestea, nu s-au observat alte reacții adverse histopatologice asociate indicând o natură tranzitorie a acestei constatări.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol  
Clorură de sodiu  
Histidină  
Trehaloză  
Clorură de calciu  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (reduc)

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Doi ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au demonstrat că valabilitatea medicamentului după reconstituire este de 3 ore la temperaturi de 25°C.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

#### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: A se păstra flaconul cu produs în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

ADVATE cu sistemul BAXJECT III: A se păstra blisterul sigilat în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atât flaconul cu pulbere, cât și flaconul ce conține 2 ml cu solvent sunt din sticlă clasa I, închise cu dopuri de cauciuc clorobutilic sau bromobutilic. Produsul este furnizat într-una dintre următoarele configurații:

- ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon ce conține 2 ml cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).
- ADVATE cu sistemul BAXJECT III: Fiecare ambalaj conține un sistem BAXJECT III gata de utilizare, într-un blister sigilat (flaconul cu pulbere și flaconul ce conține 2 ml cu solvent sunt preasamblate cu sistemul pentru reconstituire).

#### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADVATE se administrează intravenos după reconstituirea produsului.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual pentru a descoperi eventualele particule străine și/sau decolorări.

După reconstituire soluția este limpede, incoloră și nu conține particule străine.

A nu se utiliza soluții turburi sau care conțin depozite.

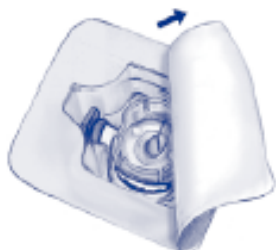
- Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.
- A se utiliza în primele trei ore după reconstituire.
- Nu pastrați la frigider preparatul după reconstituire.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

##### Reconstituirea cu dispozitivul BAXJECT II:

- Pentru reconstituire utilizați numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire disponibile în ambalaj.
  - A nu se utiliza în cazul în care dispozitivul BAXJECT II, sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  - Utilizați o tehnică aseptică
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfăcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.

7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizat în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

**Fig. a**



**Fig. b**



**Fig. c**

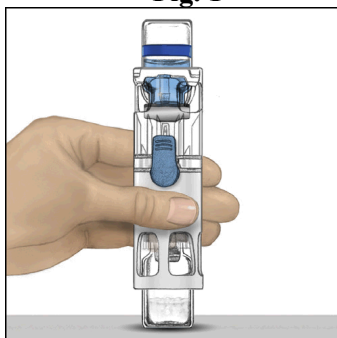


### Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

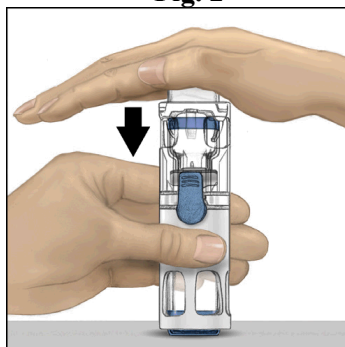
- A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister

1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

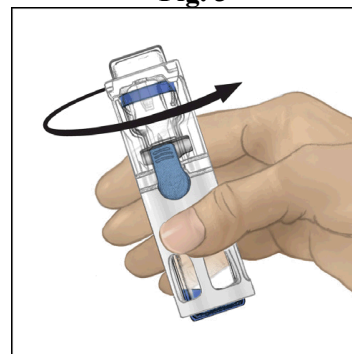
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**



#### Administrare:

Utilizați o tehnică aseptică:

Înainte de administrare, medicamentele care se administrează parenteral trebuie verificate, pentru a nu exista particule vizibile, ori de câte ori soluția și flaconul permit acest lucru. Se va utiliza numai soluția limpede și incoloră.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II / BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.
4. Atașați un ac fluture la seringă. Injectați intravenos. Soluția trebuie administrată încet cu o rată determinată de gradul de confort al pacientului, care să nu depășească 10 ml pe minut. Frecvența pulsului trebuie determinată înainte și în timpul administrării ADVATE. În cazul apariției unei creșteri semnificative, reducerea ratei de administrare sau întreruperea temporară a injectării permite, de obicei, dispariția rapidă a simptomatologiei (vezi pct 4.4 și 4.8).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa 1500 UI. După reconstituire, ADVATE conține factor VIII de coagulare uman (rADN), octocog alfa aproximativ 750 UI pe ml.

Potența (Unități Internaționale) este determinată utilizând analiza cromogenică a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică a ADVATE este de aproximativ 4 520-11 300 UI/mg proteină. Octocog alfa (factor VIII de coagulare uman (rADN)) este o proteină purificată care are 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnica ADN-ului recombinant, în celulele ovariene de hamster chinez (COH). Preparat fără adăugarea, în timpul etapelor de cultură celulară, de purificare sau de formulare finală, a niciunei alte proteine derivată umană sau animală (exogenă).

### Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține 0,45 mmol sodiu (10 mg) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: Soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). ADVATE este indicat la toate grupele de vârstă.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu ADVATE trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și având la dispoziție echipament pentru resuscitare, disponibil imediat în cazul unei reacții anafilactice.

### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt în concordanță cu standardele actuale OMS pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie procentual (raportat la activitatea normală a plasmei), fie în unități internaționale (în conformitate cu standardul internațional pentru factorul VIII din plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### Tratamentul la cerere

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație empirică: 1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități (UI) necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor VIII (\%)} \times 0,5.$$

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul recomandat de activitate plasmatică (exprimat în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul 1 de mai jos poate fi folosit ca ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice sau intervențiilor chirurgicale.

<b>Tabel 1 Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale</b>		
<b>Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală</b>	<b>Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)</b>	<b>Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)</b>
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Cantitatea și frecvența administrărilor trebuie adaptate în funcție de răspunsul clinic individual.

În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de anticorpi anti-factor VIII) pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate cu ajutorul formulei.

Pe parcursul tratamentului se recomandă ajustarea dozelor și a frecvenței de administrare a injecțiilor repetate în funcție de nivelul plasmatic al factorului VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza activității plasmatice a factorului VIII. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare *in vivo* și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți.

#### Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A, forma severă, dozele uzuale sunt de 20-40 UI factor VIII/kg, la intervale de 2 - 3 zile.

#### Copii și adolescenți

Pentru tratamentul la cerere, dozele de tratament la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani) nu diferă de cele de la adulți. În cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani, pentru profilaxie se recomandă administrarea unor doze de 20-50 UI factor VIII pe kg corp, administrate de 3 - 4 ori pe săptămână.

#### Mod de administrare

ADVATE trebuie administrat pe cale intravenoasă. În cazul în care administrarea se face de către o altă persoană decât personal medical calificat este necesară instruirea acesteia.

Rata de administrare trebuie stabilită la o cantitate care asigură confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, nu conține particule străine și are un pH cuprins între 6,7 și 7,3.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteinele de șoarece sau hamster.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate

La pacienții la care s-a administrat ADVATE au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv șoc anafilactic. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

Din cauza scăderii volumului de injectare pentru ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile, în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate aveți la dispoziție mai puțin timp pentru a opri injectarea. De aceea se recomandă ca injectarea de ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile să fie realizată cu o grijă deosebită, mai ales în cazul copiilor.

#### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG



direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurate în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere. După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

#### Administrarea greșită a ADVATE

În cazul ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile, administrarea greșită (intraarterială sau paravenoasă) poate duce la reacții minore, pe termen scurt, la nivelul locului de perfuzare, cum ar fi echimozele și eritemul.

#### Complicații asociate cateterului în timpul tratamentului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

#### Considerații privind excipienții

##### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE unui pacient să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### Copii și adolescenți:

Atenționările și precauțiile pentru utilizare enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii referitoare la interacțiunea ADVATE cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII referitoare la reproducerea la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există dovezi experimentale cu privire la utilizarea de factor VIII în timpul

sarcinii și alăptării. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Studiile clinice cu ADVATE au inclus 418 subiecți cu cel puțin o expunere la ADVATE; pe parcursul acestora s-au raportat 93 de reacții adverse la medicament (RAM). Cele mai frecvente RAM apărute au fost reprezentate de dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII, cefalee; și febră.

Reacțiile alergice sau de hipersensibilitate (care pot include angioedem, arsuri și înțepături la nivelul locului de administrare, frisoane, bufeuri, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost rar observate și, în unele cazuri, pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Este posibilă dezvoltarea anticorpilor față de proteinele de șoarece și/sau hamster, determinând apariția reacțiilor de hipersensibilitate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADVATE. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

##### Tabel cu descrierea succintă a reacțiilor adverse

Tabelul 2 următor prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament, înregistrate în studiile clinice și din raportări spontane. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termenii preferați).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Infecții și infestări	Gripă	Mai puțin frecvente
	Laringită	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) <sup>d</sup> Foarte frecvente (PNA) <sup>d</sup>
	Limfangită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate <sup>c</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente
	Tulburări de memorie	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Modificarea gustului	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Infламаția ochilor	Mai puțin frecvente

<b>Tabel 2</b> Frecvența reacțiilor adverse la medicament (RAM) înregistrate în studiile clinice și ca urmare a raportărilor spontane		
<b>Standard MedDRA</b> <b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența<sup>a</sup></b>
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hematom	Mai puțin frecvente
	Bufeuri	Mai puțin frecvente
	Paloare	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Mai puțin frecvente
	Dureri în etajul abdominal superior	Mai puțin frecvente
	Greață	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Frecvente
	Edeme periferice	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul toracelui anterior	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul toracelui	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
	Stare generală proastă	Mai puțin frecvente
	Hematom la nivelul locului de punționare a vasului	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	Cu frecvență necunoscută
	Reacții la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută
	Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creștere a numărului de monocite	Mai puțin frecvente
	Factorul VIII al coagulării scăzut <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
	Hematocrit scăzut	Mai puțin frecvente
	Teste de laborator anormale	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Complicații post-procedurale	Mai puțin frecvente
	Hemoragie post-procedurală	Mai puțin frecvente
	Reacții la locul procedurii	Mai puțin frecvente

- a) Calculat pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat ADVATE (418).
- b) La un pacient s-a observat scăderea neașteptată a nivelului factorului VIII de coagulare în timpul perfuziei continue cu ADVATE, postoperator (zilele 10-14 postoperator). Hemostaza s-a menținut în permanență în timpul acestei perioade, iar atât nivelul plasmatic de factor VIII cât și rata de clearance au revenit la niveluri corespunzătoare până în ziua 15 postoperator. Testele pentru decelarea inhibitorului de factor VIII efectuate după terminarea perfuziei continue și la sfârșitul studiului au fost negative.
- c) RAM explicate în secțiunea de mai jos.
- d) Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### RAM specifice reziduurilor provenite din procesul de fabricație

Din cei 229 de pacienți tratați, testați pentru a detecta anticorpilor față de proteina produsă în celulele ovariene de hamster chinez (CHO), în 3 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă a titrurilor, în 4 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele, dar nu au fost alte simptome clinice. Dintre cei 229 de pacienți tratați și testați pentru a detecta prezența anticorpilor față de IgG murină, în 10 cazuri s-a observat tendință semnificativ ascendentă, în 2 cazuri s-au detectat valori maxime susținute sau valori de vârf ocazionale, iar la un pacient s-au înregistrat ambele. Patru dintre acești pacienți au raportat efecte adverse izolate incluzând urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și o ușoară eozinofilie pe parcursul expunerilor repetate la produsul în studiu.

### Hipersensibilitate

Reacțiile de tip alergic includ șocul anafilactic și s-au manifestat ca amețeală, paretezii, erupții cutanate tranzitorii, bufeuri, tumefierea feței, urticarie și prurit.

### Copii și adolescenți

Cu excepția dezvoltării anticorpilor inhibitori la copii și adolescenții netratați anterior și a complicațiilor legate de cateter, în cadrul studiilor clinice nu s-au înregistrat RAM specifice vârstei.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman recombinant.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factorul VIII de coagulare, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. ADVATE conține factorul VIII recombinant al coagulării (octocog alfa), o glicoproteină care este echivalentă biologic cu glicoproteina factorului VIII derivată din plasma umană.

Octocog alfa este o glicoproteină alcătuită din 2332 aminoacizi, cu o masă moleculară de aproximativ 280 kD. Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, octocog alfa se leagă de Factorul von Willebrand endogen din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat are rol de cofactor pentru Factorul IX activat, accelerând conversia Factorului X în Factor X activat. Factorul X activat transformă protrombina în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se formează cheagul.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, legată de sex, a coagulării sanguine, datorată nivelurilor scăzute ale activității factorului VIII ceea ce are drept consecință hemoragia masivă la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie spontană, fie în urma unui traumatism accidental sau chirurgical. Nivelurile plasmatiche ale factorului VIII sunt crescute prin terapie de substituție, permițând, astfel, o corectare temporară a deficitului de factor și oprirea tendinței la sângerare.

Au fost adunate date privind Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienții cu anticorpi inhibitori. În cadrul unui sub-studiu la pacienți netratați anterior – studiul 060103, a fost documentat tratamentul ITI la 11 asemenea cazuri. S-a efectuat o revizuire retrospectivă a diagramelor pentru 30 de pacienți copii și adolescenți privind ITI (în studiul 060703). Un registru prospectiv non-intervențional (PASS-INT-004) a documentat ITI la un număr de 44 pacienți copii, adolescenți și adulți, din care 36 au efectuat terapia ITI. Datele au arătat că se poate realiza toleranța imună.

În studiul 060201, au fost comparate două scheme de tratament profilactic pe termen lung la 53 de pacienți tratați anterior: o schemă de tratament individualizată, ghidată farmacocinetic (cu administrarea a 20 până la 80 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de  $72 \pm 6$  ore,  $n=23$ ), cu o schemă de dozare profilactică standard (20 până la 40 UI/kg la fiecare  $48 \pm 6$  ore,  $n=30$ ). Schema de tratament ghidată farmacocinetic (calculată cu o formulă specifică) a avut scopul de a menține valoarea minimă a factorului VIII  $\geq 1\%$  în intervalul de 72 ore dintre administrări. Datele obținute în

acest studiu au demonstrat că cele două scheme de tratament profilactic sunt comparabile în ceea ce privește reducerea ratei de sângerare.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADVATE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) în „Inducerea toleranței imune (ITI) la pacienți cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII) care au dezvoltat inhibitori de factor VIII” și „tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilia A (deficit congenital de factor VIII)” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Toate studiile farmacocinetice cu ADVATE s-au realizat la pacienți, cu hemofilia A severă spre moderat severă (valori de referință ale factorului VIII  $\leq 2\%$ ) tratați anterior. Analiza eşantioanelor de plasmă a fost efectuată într-un laborator central, utilizând un test de coagulare cu o singură fază. Parametrii farmacocinetici au fost adunați de la 195 de pacienți cu hemofilia A severă (valoare de referință a factorului VIII  $< 1\%$ ) și au fost incluși în setul de analiză a parametrilor farmacocinetici pentru fiecare protocol. Categoriile acestor analize pentru copii mici (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și  $< 2$  ani), copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și  $< 5$  ani), copii mari (cu vârsta cuprinsă între 5 și  $< 12$  ani), adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și  $< 18$  ani) și adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) au fost utilizate pentru a rezuma parametrii farmacocinetici, iar vârsta a fost considerată vârsta în momentul perfuziei.

<b>Tabel 3</b> Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru ADVATE, împărțiți pe grupe de vârstă, la pacienți cu hemofilia A severă (valoare de referință a factorului VIII $< 1\%$ )					
<b>Parametru (medie ± deviație standard)</b>	<b>Copii mici (n=5)</b>	<b>Copii (n=30)</b>	<b>Copii mari (n=18)</b>	<b>Adolescenți (n=33)</b>	<b>Adulți (n=109)</b>
ASC totală (UI*ore/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Recuperare incrementală corectată la Cmax (UI/dl per UI/kg) <sup>a</sup>	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Timp de înjumătățire (ore)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Concentrație plasmatică maximă după perfuzie (UI/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Timpul mediu de rezidență (ore)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Volum de distribuție la starea de echilibru (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

<sup>a)</sup> Calculată ca (Cmax – valoare de referință factor VIII) împărțită la doza în UI/kg, unde Cmax este valoarea maximă după perfuzie a factorului VIII.

Siguranța și eficacitatea hemostatică a ADVATE la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la adulți. La pacienții mai tineri (cu vârsta mai mică de 6 ani), recuperarea corectată și timpul de

înjumătățire terminal a fost cu aproximativ 20% mai mică decât la adulți, ceea ce poate parțial corespunde unui volum plasmatic mai mare pe kilogram.

Nu sunt disponibile alte date farmacocinetice pentru ADVATE la pacienți care nu au beneficiat de tratament anterior.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind siguranța, toxicologia acută, toxicitatea, după doze repetate, toxicitatea locală și genotoxicitatea.

Un studiu pe iepuri privind toleranța locală a demonstrat că ADVATE reconstituit în 2 ml de apă pentru preparate injectabile este bine tolerat după administrarea intravenoasă. În urma administrării intraarteriale și în urma administrării paravenoase s-a observat o ușoară înroșire tranzitorie la nivelul locului de administrare. Cu toate acestea, nu s-au observat alte reacții adverse histopatologice asociate indicând o natură tranzitorie a acestei constatări.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere

Manitol  
Clorură de sodiu  
Histidină  
Trehaloză  
Clorură de calciu  
Trometamol  
Polisorbat 80  
Glutation (reduc)

#### Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Doi ani.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au demonstrat că valabilitatea medicamentului după reconstituire este de 3 ore la temperaturi de 25°C.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. Data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: A se păstra flaconul cu produs în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

ADVATE cu sistemul BAXJECT III: A se păstra blisterul sigilat în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Atât flaconul cu pulbere, cât și flaconul ce conține 2 ml cu solvent sunt din sticlă clasa I, închise cu dopuri de cauciuc clorobutilic sau bromobutilic. Produsul este furnizat într-una dintre următoarele configurații:

- ADVATE cu dispozitivul BAXJECT II: Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon ce conține 2 ml cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).
- ADVATE cu sistemul BAXJECT III: Fiecare ambalaj conține un sistem BAXJECT III gata de utilizare, într-un blister sigilat (flaconul cu pulbere și flaconul ce conține 2 ml cu solvent sunt preasamblate cu sistemul pentru reconstituire).

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADVATE se administrează intravenos după reconstituirea produsului.

Soluția reconstituită trebuie examinată vizual pentru a descoperi eventualele particule străine și/sau decolorări.

După reconstituire soluția este limpede, incoloră și nu conține particule străine.

A nu se utiliza soluții turburi sau care conțin depozite.

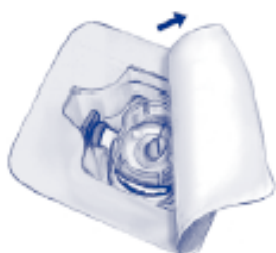
- Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.
- A se utiliza în primele trei ore după reconstituire.
- Nu pastrați la frigider preparatul după reconstituire.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### Reconstituirea cu dispozitivul BAXJECT II:

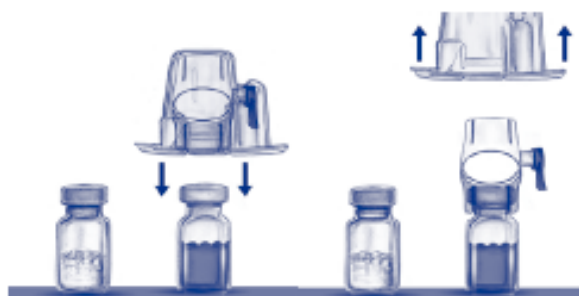
- Pentru reconstituire utilizați numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire disponibile în ambalaj.
  - A nu se utiliza în cazul în care dispozitivul BAXJECT II, sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  - Utilizați o tehnică aseptică
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfăcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.

7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizat în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

**Fig. a**



**Fig. b**



**Fig. c**

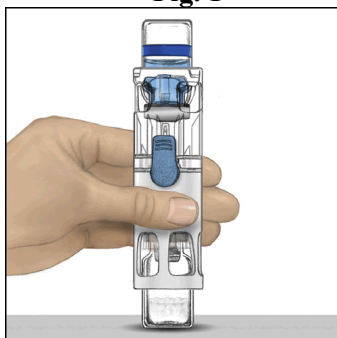


### Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

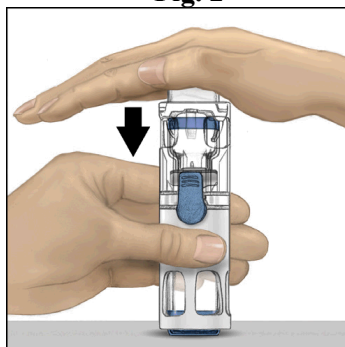
- A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister

1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

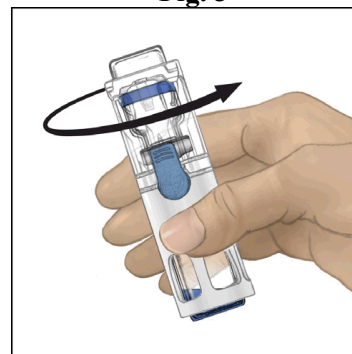
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**





#### Administrare:

Utilizați o tehnică aseptică:

Înainte de administrare, medicamentele care se administrează parenteral trebuie verificate, pentru a nu exista particule vizibile, ori de câte ori soluția și flaconul permit acest lucru. Se va utiliza numai soluția limpede și incoloră.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II / BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.
4. Atașați un ac fluture la seringă. Injectați intravenos. Soluția trebuie administrată încet cu o rată determinată de gradul de confort al pacientului, care să nu depășească 10 ml pe minut. Frecvența pulsului trebuie determinată înainte și în timpul administrării ADVATE. În cazul apariției unei creșteri semnificative, reducerea ratei de administrare sau întreruperea temporară a injectării permite, de obicei, dispariția rapidă a simptomatologiei (vezi pct 4.4 și 4.8).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 martie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 decembrie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței(lor) biologice active

Baxalta Manufacturing Sàrl  
Route de Pierre-à-Bot 111  
CH-2000 Neuchâtel  
Elveția

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.  
2A Woodlands Industrial Park D Street 2  
Singapore 737779  
Singapore

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgia

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 250 UI, aproximativ 50 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduc).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 250 UI, 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml,  
1 dispozitiv BAXJECT II.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 250

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 250 UI pulbere pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare în doză unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

octocog alfa 250 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (SISTEMUL BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman, recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 250 UI, aproximativ 50 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 250 UI și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml, preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/011

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 250

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA BLISTERULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
octocog alfa

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intravenoasă, după reconstituire.  
A se utiliza imediat sau la maximum 3 ore după reconstituire.  
A nu se utiliza dacă ambalajul este desfăcut sau deteriorat.  
Flacon cu pulbere și solvent 5 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA ANSAMBLULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 250

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

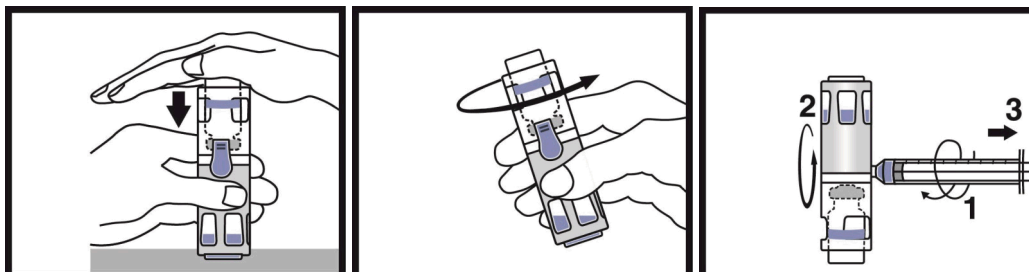
**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI și calea(căile) de administrare**

ADVATE 250

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman, recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 500 UI, aproximativ 100 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 500 UI, 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml,  
1 dispozitiv BAXJECT II.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 500

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare în doză unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

octocog alfa 500 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (SISTEMUL BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție, injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 500 UI, aproximativ 100 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 500 UI și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml, preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/012

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 500

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:



NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA BLISTERULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
octocog alfa

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intravenoasă, după reconstituire.  
A se utiliza imediat sau la maximum 3 ore după reconstituire.  
A nu se utiliza dacă ambalajul este desfăcut sau deteriorat.  
Flacon cu pulbere și solvent 5 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA ANSAMBLULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 500

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

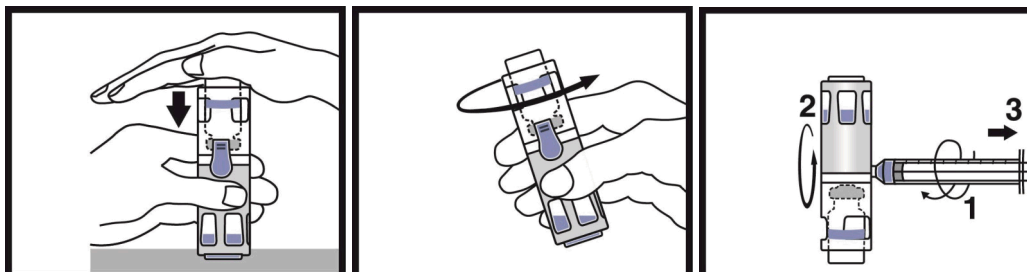
**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI și calea(căile) de administrare**

ADVATE 500

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI și calea(căile) de administrare**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție, injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 1000 UI, aproximativ 200 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 1000 UI, 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml,  
1 dispozitiv BAXJECT II.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 1000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare în doză unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

octocog alfa 1000 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (SISTEMUL BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție, injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 1000 UI, aproximativ 200 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 1000 UI și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml, preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/013

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 1000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA BLISTERULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
octocog alfa

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intravenoasă, după reconstituire.

A se utiliza imediat sau la maximum 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este desfăcut sau deteriorat.

Flacon cu pulbere și solvent 5 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA ANSAMBLULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1000

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

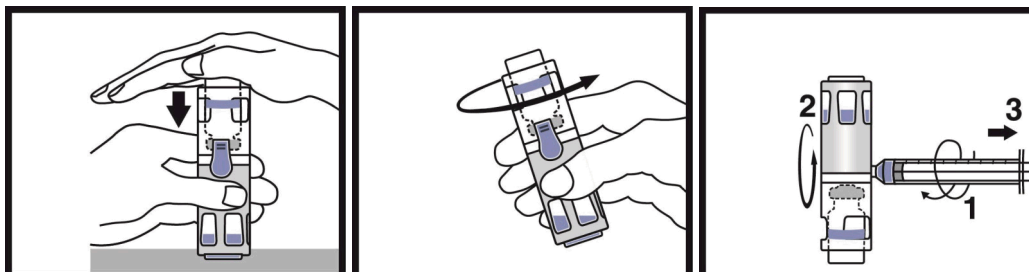
**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 1000

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 1500 UI, aproximativ 300 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduc).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 1500 UI, 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml,  
1 dispozitiv BAXJECT II.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 1500

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 1500 UI pulbere pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare în doză unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

octocog alfa 1500 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (SISTEMUL BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 1500 UI, aproximativ 300 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 1500 UI și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml, preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/014

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 1500

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:



NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA BLISTERULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
octocog alfa

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intravenoasă, după reconstituire.  
A se utiliza imediat sau la maximum 3 ore după reconstituire.  
A nu se utiliza dacă ambalajul este desfăcut sau deteriorat.  
Flacon cu pulbere și solvent 5 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA ANSAMBLULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1500

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

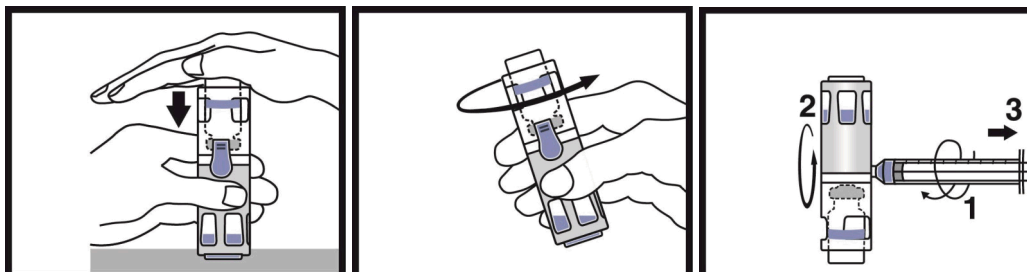
**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 1500

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 2000 UI, aproximativ 400 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 2000 UI, 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml,  
1 dispozitiv BAXJECT II.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 2000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 2000 UI pulbere pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare în doză unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

octocog alfa 2000 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI și calea(căile) de administrare**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (SISTEMUL BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 2000 UI, aproximativ 400 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbitat 80, glutatation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 2000 UI și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/015

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 2000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA BLISTERULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
octocog alfa

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intravenoasă, după reconstituire.

A se utiliza imediat sau la maximum 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este desfăcut sau deteriorat.

Flacon cu pulbere și solvent 5 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA ANSAMBLULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 2000

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

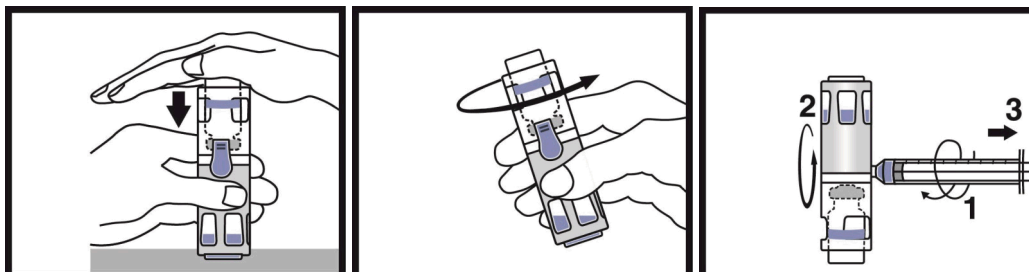
**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 2000

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI și calea(căile) de administrare**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 3000 UI, aproximativ 600 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 3000 UI, 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml,  
1 dispozitiv BAXJECT II.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 3000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 3000 UI pulbere pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare în doză unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

octocog alfa 3000 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (SISTEMUL BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman, recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 3000 UI, aproximativ 600 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduc).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 3000 UI și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 5 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/016

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 3000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:



NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA BLISTERULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
octocog alfa

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intravenoasă, după reconstituire.

A se utiliza imediat sau la maximum 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este desfăcut sau deteriorat.

Flacon cu pulbere și solvent 5 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA ANSAMBLULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 3000

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

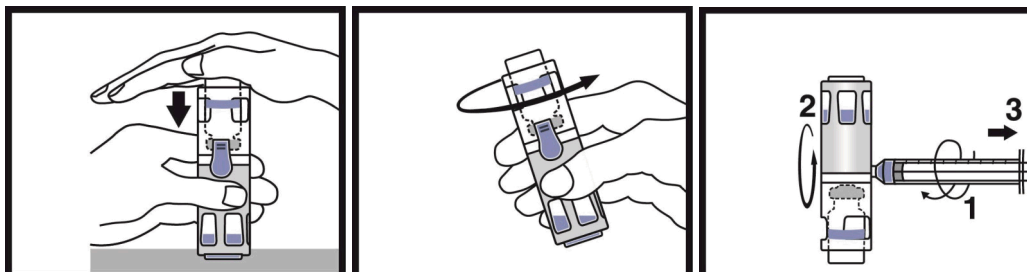
**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 3000

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman, recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 250 UI, aproximativ 125 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 250 UI, 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 2 ml,  
1 dispozitiv BAXJECT II.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 250

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 250 UI pulbere pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare în doză unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

octocog alfa 250 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (SISTEMUL BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman, recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 250 UI, aproximativ 125 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 250 UI și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 2 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/017

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 250

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA BLISTERULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
octocog alfa

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intravenoasă, după reconstituire.  
A se utiliza imediat sau la maximum 3 ore după reconstituire.  
A nu se utiliza dacă ambalajul este desfăcut sau deteriorat.  
Flacon cu pulbere și solvent 2 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA ANSAMBLULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 250

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

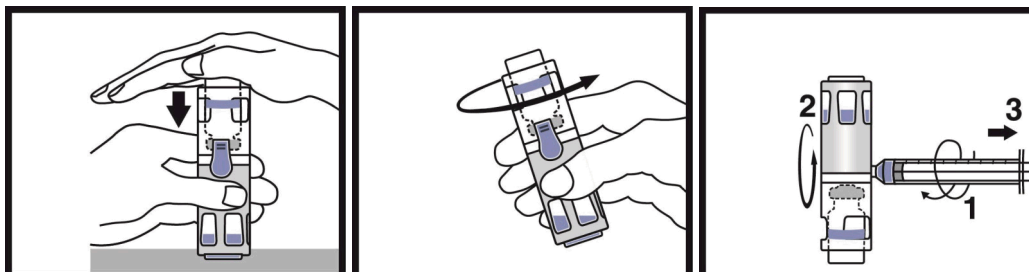
**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 250

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI și calea(căile) de administrare**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman, recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 500 UI, aproximativ 250 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 500 UI, 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 2 ml,  
1 dispozitiv BAXJECT II.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/008

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 500

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare în doză unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

octocog alfa 500 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (SISTEMUL BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman, recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 500 UI, aproximativ 250 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 500 UI și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 2 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/018

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 500

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:



NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA BLISTERULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
octocog alfa

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intravenoasă, după reconstituire.  
A se utiliza imediat sau la maximum 3 ore după reconstituire.  
A nu se utiliza dacă ambalajul este desfăcut sau deteriorat.  
Flacon cu pulbere și solvent 2 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA ANSAMBLULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 500

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

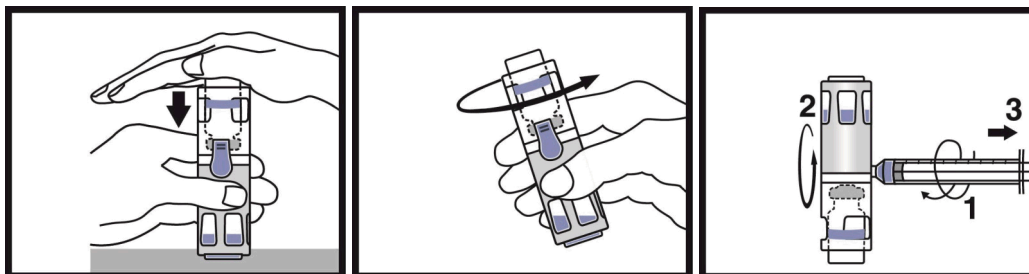
**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 500

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman, recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 1000 UI, aproximativ 500 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 1000 UI, 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 2 ml,  
1 dispozitiv BAXJECT II.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/009

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 1000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare în doză unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

octocog alfa 1000 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI și calea(căile) de administrare**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (SISTEMUL BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 1000 UI, aproximativ 500 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 1000 UI și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 2 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/019

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 1000

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA BLISTERULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
octocog alfa

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intravenoasă, după reconstituire.

A se utiliza imediat sau la maximum 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este desfăcut sau deteriorat.

Flacon cu pulbere și solvent 2 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA ANSAMBLULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1000

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

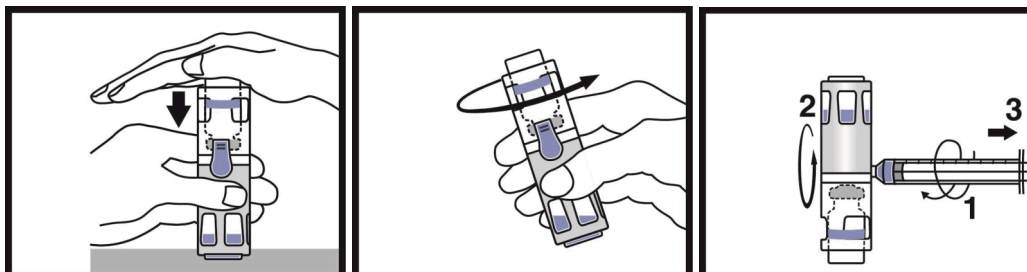
**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI și calea(căile) de administrare**

ADVATE 1000 UI

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. seria de fabricație**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman, recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 1500 UI, aproximativ 750 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbit 80, glutation (reduc).

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 1500 UI, 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 2 ml,  
1 dispozitiv BAXJECT II.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/010

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 1500

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 1500 UI pulbere pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare în doză unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

octocog alfa 1500 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIVUL BAXJECT II)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE (SISTEMUL BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.  
octocog alfa (factorul VIII de coagulare uman recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon: octocog alfa 1500 UI, aproximativ 750 UI/ml după reconstituire.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80, glutation (reduc).  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu octocog alfa 1500 UI și 1 flacon cu apă pentru preparate injectabile 2 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă, după reconstituire  
Administrare în doză unică.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:  
La sfârșitul perioadei de 6 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei.  
A nu se utiliza după data de expirare.

A se utiliza imediat sau în primele 3 ore după reconstituire.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă ce nu va depăși 6 luni.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
A-1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/271/020

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADVATE 1500

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:



NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA BLISTERULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
octocog alfa

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare intravenoasă, după reconstituire.

A se utiliza imediat sau la maximum 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este desfăcut sau deteriorat.

Flacon cu pulbere și solvent 2 ml preasamblate într-un sistem BAXJECT III.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**ETICHETA ANSAMBLULUI (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADVATE 1500

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG

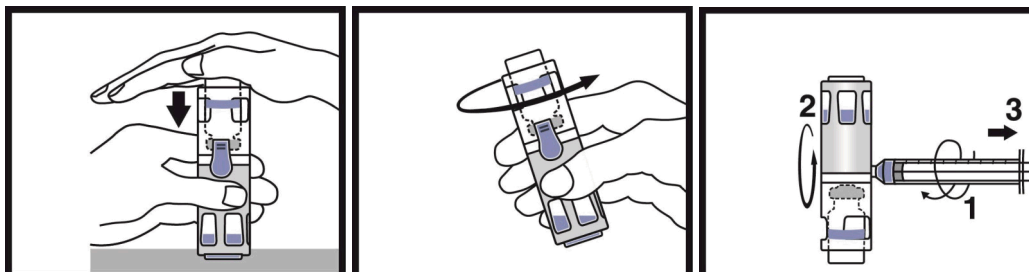
**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

ADVATE 1500 UI

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEMUL BAXJECT III)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

octocog alfa (factor uman VIII de coagulare recombinant)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este ADVATE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADVATE
3. Cum să utilizați ADVATE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADVATE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este ADVATE și pentru ce se utilizează**

ADVATE conține substanța activă octocog alfa, factorul VIII de coagulare uman produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Factorul VIII este necesar pentru formarea cheagurilor de sânge în vederea opririi hemoragiei. În cazul pacienților cu hemofilie A (cu lipsa congenitală de factor VIII), acesta lipsește sau nu funcționează corect.

ADVATE este utilizat pentru tratamentul și prevenirea sângerărilor în cazul pacienților din toate grupele de vârstă cu hemofilie A (o afecțiune moștenită determinată de absența factorului VIII).

ADVATE este preparat fără adăugarea în timpul întregului proces de fabricare a niciunei alte proteine derivată umană sau animală.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADVATE**

#### **Nu utilizați ADVATE**

- dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteinele de șoarece sau de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, întrebați-vă medicul.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați ADVATE, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Trebuie să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă ați fost tratat anterior cu produse care conțin factor VIII, în special dacă ați dezvoltat inhibitori, deoarece poate exista un risc crescut ca acest lucru să se repete. Inhibitorii sunt anticorpi neutralizanți față de factorul VIII, care reduc eficacitatea ADVATE pentru prevenirea și controlul hemoragiei. Dezvoltarea de inhibitori este o complicație cunoscută în tratamentul hemofiliei A. Dacă hemoragia dumneavoastră nu este ținută sub control cu ADVATE, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Există un risc minor de a dezvolta o reacție anafilactică (adică o reacție alergică severă, brusc instalată) la ADVATE. Prin urmare, trebuie să cunoașteți semnele de debut ale reacțiilor alergice. Acestea sunt: pruritul, erupțiile cutanate, apariția de pustule, mâncărimea generalizată, umflarea buzelor și a limbii, dificultățile de respirație, respirație șuierătoare, o senzație de presiune în piept, o stare generală de rău și amețală. Aceste simptome pot constitui debutul unui șoc anafilactic, în care apare o amețală extremă însoțită de pierderea conștienței și dificultăți extreme la respirație.

Dacă apare oricare dintre simptome, opriți imediat injectarea și adresați-vă medicului dumneavoastră. Simptomele severe, incluzând dificultățile de respirație și leșinul necesită instituirea promptă a tratamentului de urgență.

#### *Pacienții care dezvoltă inhibitori de Factor VIII*

Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu ADVATE, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani).

### **ADVATE împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **ADVATE conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu 10 mg (componenta principală stabilă/sare de masă) pe flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

## **3. Cum să utilizați ADVATE**

Tratamentul cu ADVATE va fi inițiat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie A.



Medicul dumneavoastră va calcula doza de ADVATE destinată administrării (în unități internaționale sau UI) în funcție de starea dumneavoastră și de greutatea corporală și în funcție de tipul tratamentului: profilactic sau tratamentul hemoragiei. Frecvența administrării depinde de efectul ADVATE asupra dumneavoastră. De obicei, terapia de substituție cu ADVATE este un tratament care durează toată viața.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dacă nu sunteți sigur.

#### Profilaxia hemoragiei

Doza obișnuită este de 20-40 UI octocog alfa/kg, administrată la intervale de 2 - 3 zile. Cu toate acestea, în anumite cazuri, mai ales la pacienții tineri, pot fi necesare intervale mai mici de administrare sau doze mai ridicate.

#### Tratamentul hemoragiei

Doza de octocog alfa este calculată funcție de greutatea dumneavoastră și de nivelul de factor VIII care trebuie atins. Nivelul de factor VIII necesar depinde de severitatea și locul producerii hemoragiei.

Doza (UI) = greutate (kg) x creșterea dorită de Factor VIII (% din normal) x 0,5.

Dacă sunteți de părere că efectul ADVATE nu este suficient, consultați medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua teste de laborator adecvate pentru a se asigura că aveți un nivel corespunzător de Factor VIII. Acest lucru este important mai ales dacă veți suferi o intervenție chirurgicală majoră.

#### **Utilizarea la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani)**

Pentru tratamentul sângerărilor, dozele la copii și adolescenți nu sunt diferite față de cele la adulți. Pentru prevenirea sângerărilor la copii cu vârsta sub 6 ani, este recomandată administrarea unor doze de 20 până la 50 UI pe kg corp de 3 sau 4 ori pe săptămână. Administrarea medicamentului ADVATE la copii și adolescenți (intravenos) nu diferă de administrarea la adulți. Poate fi necesar un dispozitiv de acces venos central (DAVC) pentru a permite injectarea frecventă a medicamentelor cu factor VIII.

#### **Cum se administrează ADVATE**

ADVATE se injectează de obicei într-o venă (intravenos) de către medicul sau asistenta dumneavoastră. Administrarea ADVATE sub formă de injecție se poate face și de dumneavoastră sau de altă persoană, însă numai după ce sunteți instruiți adecvat. Instrucțiuni detaliate pentru auto-administrare sunt prezentate la sfârșitul acestui prospect.

#### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din ADVATE**

Utilizați întotdeauna ADVATE exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În cazul în care ați injectat mai mult ADVATE decât este recomandat, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

#### **Dacă uitați să utilizați ADVATE**

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate. Continuați cu următoarea injecție la intervale regulate, așa cum v-a fost prescris de către medicul dumneavoastră.

#### **Dacă încetați să utilizați ADVATE**

Nu încetați să utilizați ADVATE fără a consulta medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar **reacții alergice severe, neașteptate** (anafilactice), **opriți imediat** injectarea. **Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat** dacă aveți una din următoarele simptome de reacții alergice:

- erupție cutanată, urticarie, edem, urticarie generalizată
- tumefierea buzelor și a limbii
- respirație dificilă, respirație șuierătoare, senzația de apăsare în piept
- senzație de rău generalizată
- amețală și pierderea conștienței

Simptomele severe, inclusiv dificultăți în respirație și senzație de leșin, necesită tratament de urgență.

În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin Factor VIII, foarte frecvent se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) (la mai mult de 1 din 10 utilizatori); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul se întâlnește mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 de utilizatori). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentele dumneavoastră sau ale copilului dumneavoastră pot să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori)

Dezvoltare de inhibitori ai factorului VIII (în cazul copiilor netratați în prealabil cu medicamente cu Factor VIII).

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 utilizator din 10)

Cefalee și febră.

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de utilizatori)

Dezvoltare de inhibitori și factorului VIII (în cazul pacienților tratați în prealabil cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), amețeli, gripă, leșin, bătăi anormale ale inimii, umflături roșii și pruriginoase pe piele, disconfort la nivelul pieptului, vânată la nivelul locului de administrare, reacții la nivelul locului de administrare, mâncărime, transpirații abundente, modificarea gustului, bufeuri, migrene, tulburări de memorie, frisoane, diaree, greață, vărsături, respirație întreruptă, inflamarea gâtului, infectarea vaselor limfatice, decolorarea pielii, inflamarea ochilor, erupții cutanate, transpirații excesive, tumefierea labei piciorului și a piciorului, reducerea procentului de hematii, creștere a unui tip de celule albe din sânge (monocite) și dureri în abdomenul superior sau partea inferioară a pieptului.

*Reacții adverse asociate chirurgiei*

Infecții asociate cateterului, numărarea hematiilor scăzută, tumefierea membrelor și a articulațiilor, hemoragie prelungită după îndepărtarea drenei, scăderea nivelului de Factor VIII și contuzii post-operatorii.

*Reacții adverse asociate dispozitivelor de acces venos central (DAVC)*

Infecții asociate cateterului, infecții sistemice și formarea cheagurilor de sânge la nivelul locului de introducere a cateterului.

**Reacții adverse cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții cu potențial letal (șoc anafilactic) și alte reacții alergice (hipersensibilitate), tulburări generale (oboseală, lipsă de energie).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Pe lângă dezvoltarea inhibitorilor la copii și adolescenți netratați în prealabil și complicații legate de cateter, în studiile clinice nu s-au înregistrat reacții adverse diferite specifice vârstei.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează ADVATE**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. În acest caz, medicamentul expiră la sfârșitul acestei perioade de 6 luni sau la data de expirare înscrisă pe flaconul cu medicament, în funcție de data care este mai recentă. Notați data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Acest produs este numai pentru o singură utilizare. Eliminați în mod corespunzător soluția neutilizată.

Utilizați acest produs de îndată ce pulberea s-a dizolvat complet.

Nu păstrați la frigider soluția după preparare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține ADVATE**

- Substanța activă este octocog alfa (Factorul VIII de coagulare uman produs prin tehnica ADN-ului recombinant). Fiecare flacon cu pulbere conține nominal 250, 500, 1000, 1500, 2000 sau 3000 UI octocog alfa.
- Celelalte componente sunt manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbata 80 și glutatión (reduc).

*Flaconul cu solvent: apă pentru preparate injectabile*

**Cum arată ADVATE și conținutul ambalajului**

ADVATE este o pulbere friabilă de culoare albă până la aproape albă.  
După reconstituire, soluția este limpede, incoloră și fără particule străine.  
De asemenea, fiecare ambalaj conține un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Tel.: +800 66838470  
e-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Fabricantii:**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
[safety@drugsalesltd.com](mailto:safety@drugsalesltd.com)

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMA@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

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMA@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  
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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

## Instrucțiuni pentru preparare și administrare

În timpul preparării soluției și administrării acesteia este necesară utilizarea tehnicii aseptice.

Utilizați numai apă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire pentru prepararea soluției furnizate în fiecare ambalaj de ADVATE. ADVATE nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului.

## Instrucțiuni pentru reconstituirea soluției


- Nu utilizați după data de expirare menționată pe flacon și pe cutie.
  - Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare indicată prin simbolul: .
  - Nu păstrați soluția la frigider după preparare.
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfășcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.
  7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizate în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
  8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. a

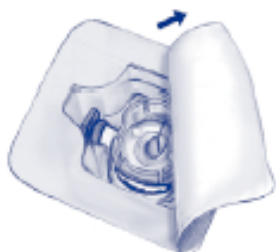


Fig. b



Fig. c



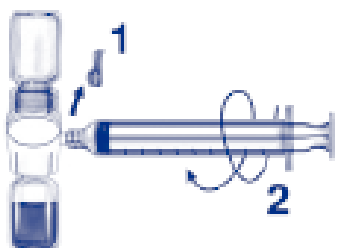
## Instrucțiuni pentru administrarea injecției

Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.

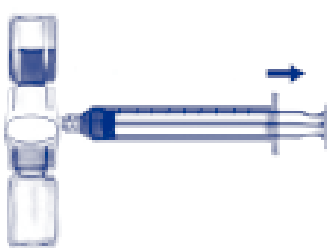
### Notă importantă:

- Nu încercați să administrați injecția dacă nu ați fost instruit special de către medicul sau asistenta dumneavoastră.
  - Înainte de administrare verificați soluția preparată pentru a descoperi eventualele particule vizibile sau modificări de culoare (soluția trebuie să fie limpede, transparentă și fără particule străine).  
Nu utilizați ADVATE dacă soluția nu este foarte limpede sau incomplet dizolvată.
1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II (Fig. d).
  2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston (Fig. E).
  3. Deconectați seringă.
  4. Atașați un ac fluture la seringă și injectați soluția reconstituită într-o venă. Soluția trebuie administrată încet, cu o rată de administrare determinată de nivelul de confort al pacientului, care să nu depășească 10 ml/minut (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
  5. Soluția neutilizată se elimină conform reglementărilor locale.

**Fig. d**



**Fig. e**



---

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

### Tratamentul la cerere

În eventualitatea apariției următoarelor accidentelor hemoragice prezentate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (exprimat în % din normal sau UI/dl), în perioada corespunzătoare.

Următorul tabel poate fi folosit ca ghid de dozaj în episoadele de hemoragie și intervenții chirurgicale. Doza și frecvența administrării trebuie adaptată răspunsului clinic individual. În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de inhibitori), poate fi necesară administrarea de doze mai mari decât doza calculată folosind formula.

Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoc, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remit.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).



## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

octocog alfa (factor uman VIII de coagulare recombinant)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este ADVATE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADVATE
3. Cum să utilizați ADVATE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADVATE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este ADVATE și pentru ce se utilizează**

ADVATE conține substanța activă octocog alfa, factorul VIII de coagulare uman produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Factorul VIII este necesar pentru formarea cheagurilor de sânge în vederea opririi hemoragiei. În cazul pacienților cu hemofilie A (cu lipsa congenitală de factor VIII), acesta lipsește sau nu funcționează corect.

ADVATE este utilizat pentru tratamentul și prevenirea sângerărilor în cazul pacienților din toate grupele de vârstă cu hemofilie A (o afecțiune moștenită determinată de absența factorului VIII).

ADVATE este preparat fără adăugarea în timpul întregului proces de fabricare a niciunei alte proteine derivată umană sau animală.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADVATE**

#### **Nu utilizați ADVATE**

- dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteinele de șoarece sau de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, întrebați-vă medicul.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați ADVATE, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Trebuie să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă ați fost tratat anterior cu produse care conțin factor VIII, în special dacă ați dezvoltat inhibitori, deoarece poate exista un risc crescut ca acest lucru să se repete. Inhibitorii sunt anticorpi neutralizanți față de factorul VIII, care reduc eficacitatea ADVATE pentru prevenirea și controlul hemoragiei. Dezvoltarea de inhibitori este o complicație cunoscută în tratamentul hemofiliei A. Dacă hemoragia dumneavoastră nu este ținută sub control cu ADVATE, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Există un risc minor de a dezvolta o reacție anafilactică (adică o reacție alergică severă, brusc instalată) la ADVATE. Prin urmare, trebuie să cunoașteți semnele de debut ale reacțiilor alergice. Acestea sunt: pruritul, erupțiile cutanate, apariția de pustule, mâncărimea generalizată, umflarea buzelor și a limbii, dificultățile de respirație, respirație șuierătoare, o senzație de presiune în piept, o stare generală de rău și amețală. Aceste simptome pot constitui debutul unui șoc anafilactic, în care apare o amețală extremă însoțită de pierderea conștienței și dificultăți extreme la respirație.

Dacă apare oricare dintre simptome, opriți imediat injectarea și adresați-vă medicului dumneavoastră. Simptomele severe, incluzând dificultățile de respirație și leșinul necesită instituirea promptă a tratamentului de urgență.

#### *Pacienții care dezvoltă inhibitori de Factor VIII*

Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu ADVATE, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani).

### **ADVATE împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **ADVATE conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu 10 mg (componenta principală stabilă/sare de masă) pe flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

## **3. Cum să utilizați ADVATE**

Tratamentul cu ADVATE va fi inițiat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie A.

Medicul dumneavoastră va calcula doza de ADVATE destinată administrării (în unități internaționale sau UI) în funcție de starea dumneavoastră și de greutatea corporală și în funcție de tipul tratamentului: profilactic sau tratamentul hemoragiei. Frecvența administrării depinde de efectul ADVATE asupra dumneavoastră. De obicei, terapia de substituție cu ADVATE este un tratament care durează toată viața.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dacă nu sunteți sigur.

#### Profilaxia hemoragiei

Doza obișnuită este de 20-40 UI octocog alfa/kg, administrată la intervale de 2 - 3 zile. Cu toate acestea, în anumite cazuri, mai ales la pacienții tineri, pot fi necesare intervale mai mici de administrare sau doze mai ridicate.

#### Tratamentul hemoragiei

Doza de octocog alfa este calculată funcție de greutatea dumneavoastră și de nivelul de factor VIII care trebuie atins. Nivelul de factor VIII necesar depinde de severitatea și locul producerii hemoragiei.

Doza (UI) = greutate (kg) x creșterea dorită de Factor VIII (% din normal) x 0,5.

Dacă sunteți de părere că efectul ADVATE nu este suficient, consultați medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua teste de laborator adecvate pentru a se asigura că aveți un nivel corespunzător de Factor VIII. Acest lucru este important mai ales dacă veți suferi o intervenție chirurgicală majoră.

#### **Utilizarea la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani)**

Pentru tratamentul sângerărilor, dozele la copii și adolescenți nu sunt diferite față de cele la adulți. Pentru prevenirea sângerărilor la copii cu vârsta sub 6 ani, este recomandată administrarea unor doze de 20 până la 50 UI pe kg corp de 3 sau 4 ori pe săptămână. Administrarea medicamentului ADVATE la copii și adolescenți (intravenos) nu diferă de administrarea la adulți. Poate fi necesar un dispozitiv de acces venos central (DAVC) pentru a permite injectarea frecventă a medicamentelor cu factor VIII.

#### **Cum se administrează ADVATE**

ADVATE se injectează de obicei într-o venă (intravenos) de către medicul sau asistenta dumneavoastră. Administrarea ADVATE sub formă de injecție se poate face și de dumneavoastră sau de altă persoană, însă numai după ce sunteți instruiți adecvat. Instrucțiuni detaliate pentru auto-administrare sunt prezentate la sfârșitul acestui prospect.

#### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din ADVATE**

Utilizați întotdeauna ADVATE exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În cazul în care ați injectat mai mult ADVATE decât este recomandat, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

#### **Dacă uitați să utilizați ADVATE**

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate. Continuați cu următoarea injecție la intervale regulate, așa cum v-a fost prescris de către medicul dumneavoastră.

#### **Dacă încetați să utilizați ADVATE**

Nu încetați să utilizați ADVATE fără a consulta medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar **reacții alergice severe, neașteptate** (anafilactice), **opriți imediat** injectarea. **Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat** dacă aveți una din următoarele simptome de reacții alergice:

- erupție cutanată, urticarie, edem, urticarie generalizată
- tumefierea buzelor și a limbii
- respirație dificilă, respirație șuierătoare, senzația de apăsare în piept
- senzație de rău generalizată
- amețală și pierderea conștienței

Simptomele severe, inclusiv dificultăți în respirație și senzație de leșin, necesită tratament de urgență.

În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin Factor VIII, foarte frecvent se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) (la mai mult de 1 din 10 utilizatori); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul se întâlnește mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 de utilizatori). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentele dumneavoastră sau ale copilului dumneavoastră pot să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori)

Dezvoltare de inhibitori ai factorului VIII (în cazul copiilor netratați în prealabil cu medicamente cu Factor VIII).

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 utilizator din 10)

Cefalee și febră.

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de utilizatori)

Dezvoltare de inhibitori și factorului VIII (în cazul pacienților tratați în prealabil cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), amețeli, gripă, leșin, bătăi anormale ale inimii, umflături roșii și pruriginoase pe piele, disconfort la nivelul pieptului, vânată la nivelul locului de administrare, reacții la nivelul locului de administrare, mâncărime, transpirații abundente, modificarea gustului, bufeuri, migrene, tulburări de memorie, frisoane, diaree, greață, vărsături, respirație întreruptă, inflamarea gâtului, infectarea vaselor limfatice, decolorarea pielii, inflamarea ochilor, erupții cutanate, transpirații excesive, tumefierea labei piciorului și a piciorului, reducerea procentului de hematii, creștere a unui tip de celule albe din sânge (monocite) și dureri în abdomenul superior sau partea inferioară a pieptului.

*Reacții adverse asociate chirurgiei*

Infecții asociate cateterului, numărarea hematiilor scăzută, tumefierea membrelor și a articulațiilor, hemoragie prelungită după îndepărtarea drenei, scăderea nivelului de Factor VIII și contuzii post-operatorii.

*Reacții adverse asociate dispozitivelor de acces venos central (DAVC)*

Infecții asociate cateterului, infecții sistemice și formarea cheagurilor de sânge la nivelul locului de introducere a cateterului.

## **Reacții adverse cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții cu potențial letal (șoc anafilactic) și alte reacții alergice (hipersensibilitate), tulburări generale (oboseală, lipsă de energie).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Pe lângă dezvoltarea inhibitorilor la copii și adolescenți netratați în prealabil și complicații legate de cateter, în studiile clinice nu s-au înregistrat reacții adverse diferite specifice vârstei.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează ADVATE**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, blisterul cu medicament poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. În acest caz, medicamentul expiră la sfârșitul acestei perioade de 6 luni sau la data de expirare înscrisă pe blister, în funcție de data care este mai recentă. Notați data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

A se ține blisterul cu medicament în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Acest produs este numai pentru o singură utilizare. Eliminați în mod corespunzător soluția neutilizată.

Utilizați acest produs de îndată ce pulberea s-a dizolvat complet.

Nu păstrați la frigider soluția după preparare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține ADVATE**

- Substanța activă este octocog alfa (Factorul VIII de coagulare uman produs prin tehnica ADN-ului recombinant). Fiecare flacon cu pulbere conține nominal 250, 500, 1000, 1500, 2000, sau 3000 UI octocog alfa.
- Celelalte componente sunt manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80 și glutation (reduc).

*Flaconul cu solvent: apă pentru preparate injectabile*

### **Cum arată ADVATE și conținutul ambalajului**

ADVATE este o pulbere friabilă de culoare albă până la aproape albă.  
După reconstituire, soluția este limpede, incoloră și fără particule străine.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Tel.: +800 66838470  
e-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Fabricantii:**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
[safety@drugsalesltd.com](mailto:safety@drugsalesltd.com)

### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς AE  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMA@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

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMA@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  
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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

**Instrucțiuni pentru preparare și administrare**

ADVATE nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului.

### Instrucțiuni pentru reconstituirea soluției

- Nu utilizați după data de expirare menționată pe flacon și pe cutie.
  - A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister.
  - Nu păstrați soluția la frigider după preparare.
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (care conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
  4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
  5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
  6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. 1

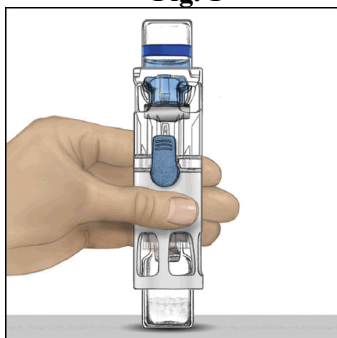


Fig. 2

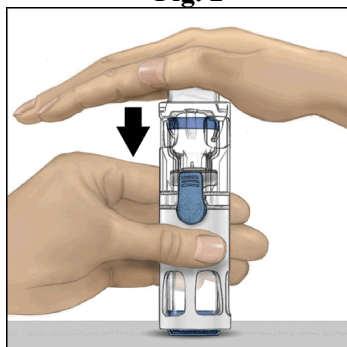
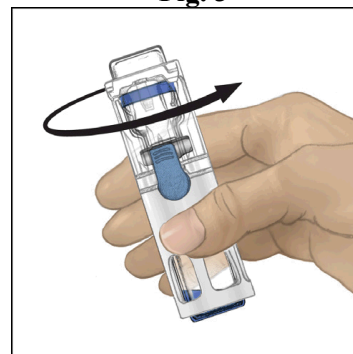


Fig. 3



### Instrucțiuni pentru administrarea injecției

În timpul administrării soluției este necesară utilizarea tehnicii aseptice.

Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.

#### Notă importantă:

- Nu încercați să administrați injecția dacă nu ați fost instruit special de către medicul sau asistenta dumneavoastră.
- Înainte de administrare verificați soluția preparată pentru a descoperi eventualele particule vizibile sau modificări de culoare (soluția trebuie să fie limpede, transparentă și fără particule străine).  
Nu utilizați ADVATE dacă soluția nu este foarte limpede sau incomplet dizolvată.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.



4. Ataşaţi un ac fluture la seringă şi injectaţi soluţia reconstituită într-o venă. Soluţia trebuie administrată încet, cu o rată de administrare determinată de nivelul de confort al pacientului, care să nu depăşească 10 ml/minut (vezi pct. 4 „Reacţii adverse posibile”).
5. Soluţia neutilizată se elimină conform reglementărilor locale.

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

#### Tratamentul la cerere

În eventualitatea apariţiei următoarelor accidentelor hemoragice prezentate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (exprimat în % din normal sau UI/dl), în perioada corespunzătoare.

Următorul tabel poate fi folosit ca ghid de dozaj în episoadele de hemoragie şi intervenţii chirurgicale. Doza şi frecvenţa administrării trebuie adaptată răspunsului clinic individual. În anumite circumstanţe (de exemplu prezenţa unui titru scăzut de inhibitori), poate fi necesară administrarea de doze mai mari decât doza calculată folosind formula.

Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenţie chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvenţa de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecţii repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puţin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obţine vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecţii repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea şi impotenţa funcţională acută se remit.
Hemoragii care pun viaţa în pericol	60 – 100	Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenţii chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracţiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), cel puţin o zi, până când se obţine cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre şi post operator)	Se administrează injecţii repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până când se obţine cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puţin 7 zile, pentru a menţine un nivel al activităţii Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).



## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

octocog alfa (factor uman VIII de coagulare recombinant)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este ADVATE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADVATE
3. Cum să utilizați ADVATE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADVATE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este ADVATE și pentru ce se utilizează**

ADVATE conține substanța activă octocog alfa, factorul VIII de coagulare uman produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Factorul VIII este necesar pentru formarea cheagurilor de sânge în vederea opririi hemoragiei. În cazul pacienților cu hemofilie A (cu lipsa congenitală de factor VIII), acesta lipsește sau nu funcționează corect.

ADVATE este utilizat pentru tratamentul și prevenirea sângerărilor în cazul pacienților din toate grupele de vârstă cu hemofilie A (o afecțiune moștenită determinată de absența factorului VIII).

ADVATE este preparat fără adăugarea în timpul întregului proces de fabricare a niciunei alte proteine derivată umană sau animală.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADVATE**

#### **Nu utilizați ADVATE**

- dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteinele de șoarece sau de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, întrebați-vă medicul.

#### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați ADVATE, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Trebuie să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă ați fost tratat anterior cu produse care conțin factor VIII, în special dacă ați dezvoltat inhibitori, deoarece poate exista un risc crescut ca acest lucru să se repete. Inhibitorii sunt anticorpi neutralizanți față de factorul VIII, care reduc eficacitatea

ADVATE pentru prevenirea și controlul hemoragiei. Dezvoltarea de inhibitori este o complicație cunoscută în tratamentul hemofiliei A. Dacă hemoragia dumneavoastră nu este ținută sub control cu ADVATE, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Există un risc minor de a dezvolta o reacție anafilactică (adică o reacție alergică severă, brusc instalată) la ADVATE. Prin urmare, trebuie să cunoașteți semnele de debut ale reacțiilor alergice. Acestea sunt: pruritul, erupțiile cutanate, apariția de pustule, mâncărimea generalizată, umflarea buzelor și a limbii, dificultățile de respirație, respirație șuierătoare, o senzație de presiune în piept, o stare generală de rău și amețală. Aceste simptome pot constitui debutul unui șoc anafilactic, în care apare o amețală extremă însoțită de pierderea conștienței și dificultăți extreme la respirație.

Dacă apare oricare dintre simptome, opriți imediat injectarea și adresați-vă medicului dumneavoastră. Simptomele severe, incluzând dificultățile de respirație și leșinul necesită instituirea promptă a tratamentului de urgență.

#### *Pacienții care dezvoltă inhibitori de Factor VIII*

Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu ADVATE, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

#### **Copii și adolescenți**

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani).

#### **ADVATE împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

#### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **ADVATE conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu 10 mg (componenta principală stabilă/sare de masă) pe flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

#### **Administrarea greșită a ADVATE**

Administrarea greșită (injectare în arteră sau în exteriorul venei) trebuie evitată, deoarece pot apărea reacții minore, pe termen scurt, la nivelul locului de perfuzare, cum ar fi vânătăile și înroșirea.

### **3. Cum să utilizați ADVATE**

Tratamentul cu ADVATE va fi inițiat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie A.

Medicul dumneavoastră va calcula doza de ADVATE destinată administrării (în unități internaționale sau UI) în funcție de starea dumneavoastră și de greutatea corporală și în funcție de tipul tratamentului: profilactic sau tratamentul hemoragiei. Frecvența administrării depinde de efectul ADVATE asupra dumneavoastră. De obicei, terapia de substituție cu ADVATE este un tratament care durează toată viața.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dacă nu sunteți sigur.

#### Profilaxia hemoragiei

Doza obișnuită este de 20-40 UI octocog alfa/kg, administrată la intervale de 2 - 3 zile. Cu toate acestea, în anumite cazuri, mai ales la pacienții tineri, pot fi necesare intervale mai mici de administrare sau doze mai ridicate.

#### Tratamentul hemoragiei

Doza de octocog alfa este calculată funcție de greutatea dumneavoastră și de nivelul de factor VIII care trebuie atins. Nivelul de factor VIII necesar depinde de severitatea și locul producerii hemoragiei.

Doza (UI) = greutate (kg) x creșterea dorită de Factor VIII (% din normal) x 0,5.

Dacă sunteți de părere că efectul ADVATE nu este suficient, consultați medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua teste de laborator adecvate pentru a se asigura că aveți un nivel corespunzător de Factor VIII. Acest lucru este important mai ales dacă veți suferi o intervenție chirurgicală majoră.

#### **Utilizarea la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani)**

Pentru tratamentul sângerărilor, dozele la copii și adolescenți nu sunt diferite față de cele la adulți. Pentru prevenirea sângerărilor la copii cu vârsta sub 6 ani, este recomandată administrarea unor doze de 20 până la 50 UI pe kg corp de 3 sau 4 ori pe săptămână. Administrarea medicamentului ADVATE la copii și adolescenți (intravenos) nu diferă de administrarea la adulți. Poate fi necesar un dispozitiv de acces venos central (DAVC) pentru a permite injectarea frecventă a medicamentelor cu factor VIII.

Din cauza scăderii volumului de injectare pentru ADVATE reconstituit în 2 ml, în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate în timpul injectării durata de timp disponibilă pentru a interveni este și mai mică. De aceea se recomandă ca injectarea de ADVATE reconstituit în 2 ml să fie realizată cu o grijă deosebită, mai ales în cazul copiilor.

#### **Cum se administrează ADVATE**

ADVATE se injectează de obicei într-o venă (intravenos) de către medicul sau asistenta dumneavoastră. Administrarea ADVATE sub formă de injecție se poate face și de dumneavoastră sau de altă persoană, însă numai după ce sunteți instruiți adecvat. Instrucțiuni detaliate pentru auto-administrare sunt prezentate la sfârșitul acestui prospect.

#### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din ADVATE**

Utilizați întotdeauna ADVATE exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În cazul în care ați injectat mai mult ADVATE decât este recomandat, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

#### **Dacă uitați să utilizați ADVATE**

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate. Continuați cu următoarea injecție la intervale regulate, așa cum v-a fost prescris de către medicul dumneavoastră.

## **Dacă încetați să utilizați ADVATE**

Nu încetați să utilizați ADVATE fără a consulta medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar **reacții alergice severe, neașteptate** (anafilactice), **opriți imediat** injectarea. **Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat** dacă aveți una din următoarele simptome de reacții alergice:

- erupție cutanată, urticarie, edem, urticarie generalizată
- tumefierea buzelor și a limbii
- respirație dificilă, respirație șuierătoare, senzația de apăsare în piept
- senzație de rău generalizată
- amețală și pierderea conștienței

Simptomele severe, inclusiv dificultăți în respirație și senzație de leșin, necesită tratament de urgență. În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin Factor VIII, foarte frecvent se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) (la mai mult de 1 din 10 utilizatori); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul se întâlnește mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 de utilizatori). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentele dumneavoastră sau ale copilului dumneavoastră pot să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori)

Dezvoltare de inhibitori ai factorului VIII (în cazul copiilor netratați în prealabil cu medicamente cu Factor VIII).

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 utilizator din 10)

Cefalee și febră.

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de utilizatori)

Dezvoltare de inhibitori ai factorului VIII (în cazul pacienților tratați în prealabil cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), amețeli, gripă, leșin, bătăi anormale ale inimii, umflături roșii și pruriginoase pe piele, disconfort la nivelul pieptului, vânătăi la nivelul locului de administrare, reacții la nivelul locului de administrare, mâncărime, transpirații abundente, modificarea gustului, bufeuri, migrene, tulburări de memorie, frisoane, diaree, greață, vărsături, respirație întreruptă, inflamarea gâtului, infectarea vaselor limfatice, decolorarea pielii, inflamarea ochilor, erupții cutanate, transpirații excesive, tumefierea labei piciorului și a piciorului, reducerea procentului de hematii, creștere a unui tip de celule albe din sânge (monocite) și dureri în abdomenul superior sau partea inferioară a pieptului.

*Reacții adverse asociate chirurgiei*

Infecții asociate cateterului, numărarea hematiilor scăzută, tumefierea membrelor și a articulațiilor, hemoragie prelungită după îndepărtarea drenei, scăderea nivelului de Factor VIII și contuzii post-operatorii.

*Reacții adverse asociate dispozitivelor de acces venos central (DAVC)*

Infecții asociate cateterului, infecții sistemice și formarea cheagurilor de sânge la nivelul locului de introducere a cateterului.

**Reacții adverse cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții cu potențial letal (șoc anafilactic) și alte reacții alergice (hipersensibilitate), tulburări generale (oboseală, lipsă de energie).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Pe lângă dezvoltarea inhibitorilor la copii și adolescenți netratați în prealabil și complicații legate de cateter, în studiile clinice nu s-au înregistrat reacții adverse diferite specifice vârstei.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează ADVATE**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. În acest caz, medicamentul expiră la sfârșitul acestei perioade de 6 luni sau la data de expirare înscrisă pe flaconul cu medicament, în funcție de data care este mai recentă. Notați data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Acest produs este numai pentru o singură utilizare. Eliminați în mod corespunzător soluția neutilizată.

Utilizați acest produs de îndată ce pulberea s-a dizolvat complet.

Nu păstrați la frigider soluția după preparare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține ADVATE

- Substanța activă este octocog alfa (Factorul VIII de coagulare uman produs prin tehnica ADN-ului recombinant). Fiecare flacon cu pulbere conține nominal 250, 500, 1000 sau 1500 UI octocog alfa.
- Celelalte componente sunt manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80 și glutatation (reduc).

*Flaconul cu solvent:* apă pentru preparate injectabile 2 ml

### Cum arată ADVATE și conținutul ambalajului

ADVATE este o pulbere friabilă de culoare albă până la aproape albă.

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră și fără particule străine.

De asemenea, fiecare ambalaj conține un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II).

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Tel.: +800 66838470  
e-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### Fabricantii:

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

#### Lietuva

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

#### България

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

#### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

#### Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

#### Magyarország

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

#### Danmark

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

#### Malta

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
[safety@drugsalesltd.com](mailto:safety@drugsalesltd.com)

#### Deutschland

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

#### Nederland

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)



**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς AE  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMA@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

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMA@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  
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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

## Instrucțiuni pentru preparare și administrare

În timpul preparării soluției și administrării acesteia este necesară utilizarea tehnicii aseptice.

Utilizați numai apă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire pentru prepararea soluției furnizate în fiecare ambalaj de ADVATE. ADVATE nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului.

## Instrucțiuni pentru reconstituirea soluției


- Nu utilizați după data de expirare menționată pe flacon și pe cutie.
  - Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare indicată prin simbolul: .
  - Nu păstrați soluția la frigider după preparare.
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți ambele flacoane de ADVATE pulbere și de solvent din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Scoateți capacele flacoanelor cu pulbere și solvent.
  4. Curățați dopurile cu tampoane cu alcool. Așezați flacoanele pe o suprafață plată.
  5. Deschideți ambalajul dispozitivului BaxJect II desfășcând capacul de hârtie, fără să atingeți interiorul (Fig. A). Nu scoateți dispozitivul din ambalaj. Nu utilizați dispozitivul BAXJECT II în cazul în care sistemul său de filtrare steril sau ambalajul acestuia sunt deteriorate sau prezintă semne de deteriorare.
  6. Întoarceți ambalajul și introduceți acul transparent din plastic prin dopul flaconului cu solvent. Prindeți ambalajul de marginile sale și scoateți ambalajul dispozitivului BaxJect II (Fig. B). Nu scoateți capacul albastru al dispozitivului BAXJECT II.
  7. Pentru reconstituire trebuie utilizate numai apa sterilă pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire furnizate în ambalaj. Cu Baxject II atașat la flaconul cu solvent, răsuciți sistemul astfel încât flaconul cu solvent să ajungă deasupra dispozitivului. Introduceți acul alb din plastic prin dopul flaconului cu ADVATE pulbere. Vacuumul va aspira solventul în flaconul cu ADVATE pulbere (Fig. C).
  8. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. a

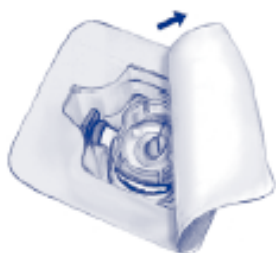


Fig. b

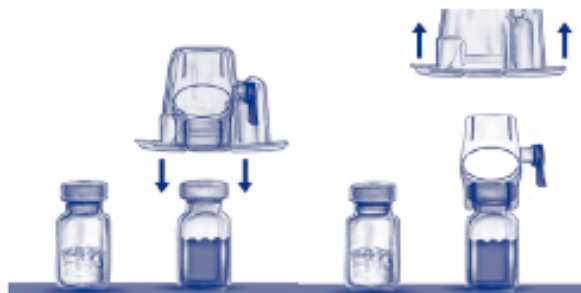


Fig. c



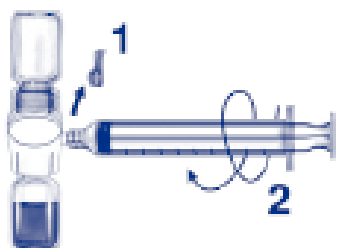
## Instrucțiuni pentru administrarea injecției

Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.

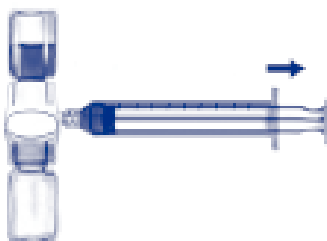
### Notă importantă:

- Nu încercați să administrați injecția dacă nu ați fost instruit special de către medicul sau asistenta dumneavoastră.
  - Înainte de administrare verificați soluția preparată pentru a descoperi eventualele particule vizibile sau modificări de culoare (soluția trebuie să fie limpede, transparentă și fără particule străine).
  - Nu utilizați ADVATE dacă soluția nu este foarte limpede sau incomplet dizolvată.
1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT II. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT II (Fig. d).
  2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston (Fig. E).
  3. Deconectați seringă.
  4. Atașați un ac fluture la seringă și injectați soluția reconstituită într-o venă. Soluția trebuie administrată încet, cu o rată de administrare determinată de nivelul de confort al pacientului, care să nu depășească 10 ml/minut (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
  5. Soluția neutilizată se elimină conform reglementărilor locale.

**Fig. d**



**Fig. e**



---

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

### Tratamentul la cerere

În eventualitatea apariției următoarelor accidentelor hemoragice prezentate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (exprimat în % din normal sau UI/dl), în perioada corespunzătoare.

Următorul tabel poate fi folosit ca ghid de dozaj în episoadele de hemoragie și intervenții chirurgicale. Doza și frecvența administrării trebuie adaptată răspunsului clinic individual. În anumite circumstanțe (de exemplu prezența unui titru scăzut de inhibitori), poate fi necesară administrarea de doze mai mari decât doza calculată folosind formula.

Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenție chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoc, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), timp de cel puțin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obține vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea și impotența funcțională acută se remite.
Hemoragii care pun viața în pericol	60 – 100	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenții chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), cel puțin o zi, până când se obține cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârstă sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**ADVATE 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**ADVATE 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
octocog alfa (factor uman VIII de coagulare recombinant)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este ADVATE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADVATE
3. Cum să utilizați ADVATE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADVATE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este ADVATE și pentru ce se utilizează**

ADVATE conține substanța activă octocog alfa, factorul VIII de coagulare uman produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Factorul VIII este necesar pentru formarea cheagurilor de sânge în vederea opririi hemoragiei. În cazul pacienților cu hemofilie A (cu lipsa congenitală de factor VIII), acesta lipsește sau nu funcționează corect.

ADVATE este utilizat pentru tratamentul și prevenirea sângerărilor în cazul pacienților din toate grupele de vârstă cu hemofilie A (o afecțiune moștenită determinată de absența factorului VIII).

ADVATE este preparat fără adăugarea în timpul întregului proces de fabricare a niciunei alte proteine derivată umană sau animală.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADVATE**

#### **Nu utilizați ADVATE**

- dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteinele de șoarece sau de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, întrebați-vă medicul.

#### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați ADVATE, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Trebuie să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă ați fost tratat anterior cu produse care conțin factor VIII, în special dacă ați dezvoltat inhibitori, deoarece poate exista un risc crescut ca acest lucru să se repete. Inhibitorii sunt anticorpi neutralizanți față de factorul VIII, care reduc eficacitatea ADVATE pentru prevenirea și controlul hemoragiei. Dezvoltarea de inhibitori este o complicație

cunoscută în tratamentul hemofiliei A. Dacă hemoragia dumneavoastră nu este ținută sub control cu ADVATE, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Există un risc minor de a dezvolta o reacție anafilactică (adică o reacție alergică severă, brusc instalată) la ADVATE. Prin urmare, trebuie să cunoașteți semnele de debut ale reacțiilor alergice. Acestea sunt: pruritul, erupțiile cutanate, apariția de pustule, mâncărimea generalizată, umflarea buzelor și a limbii, dificultățile de respirație, respirație șuierătoare, o senzație de presiune în piept, o stare generală de rău și amețeală. Aceste simptome pot constitui debutul unui șoc anafilactic, în care apare o amețeală extremă însoțită de pierderea conștienței și dificultăți extreme la respirație.

Dacă apare oricare dintre simptome, opriți imediat injectarea și adresați-vă medicului dumneavoastră. Simptomele severe, incluzând dificultățile de respirație și leșinul necesită instituirea promptă a tratamentului de urgență.

#### *Pacienții care dezvoltă inhibitori de Factor VIII*

Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu ADVATE, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

#### **Copii și adolescenți**

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică atât adulților, cât și copiilor și adolescenților (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani).

#### **ADVATE împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

#### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau planuiți să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

ADVATE nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **ADVATE conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu 10 mg (componenta principală stabilă/sare de masă) pe flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

#### **Administrarea greșită a ADVATE**

Administrarea greșită (injectare în arteră sau în exteriorul venei) trebuie evitată, deoarece pot apărea reacții minore, pe termen scurt, la nivelul locului de perfuzare, cum ar fi vânătăile și înroșirea.

### **3. Cum să utilizați ADVATE**

Tratamentul cu ADVATE va fi inițiat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie A.

Medicul dumneavoastră va calcula doza de ADVATE destinată administrării (în unități internaționale sau UI) în funcție de starea dumneavoastră și de greutatea corporală și în funcție de tipul tratamentului: profilactic sau tratamentul hemoragiei. Frecvența administrării depinde de efectul ADVATE asupra dumneavoastră. De obicei, terapia de substituție cu ADVATE este un tratament care durează toată viața.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dacă nu sunteți sigur.

#### Profilaxia hemoragiei

Doza obișnuită este de 20-40 UI octocog alfa/kg, administrată la intervale de 2 - 3 zile. Cu toate acestea, în anumite cazuri, mai ales la pacienții tineri, pot fi necesare intervale mai mici de administrare sau doze mai ridicate.

#### Tratamentul hemoragiei

Doza de octocog alfa este calculată funcție de greutatea dumneavoastră și de nivelul de factor VIII care trebuie atins. Nivelul de factor VIII necesar depinde de severitatea și locul producerii hemoragiei.

Doza (UI) = greutate (kg) x creșterea dorită de Factor VIII (% din normal) x 0,5.

Dacă sunteți de părere că efectul ADVATE nu este suficient, consultați medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua teste de laborator adecvate pentru a se asigura că aveți un nivel corespunzător de Factor VIII. Acest lucru este important mai ales dacă veți suferi o intervenție chirurgicală majoră.

#### **Utilizarea la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani)**

Pentru tratamentul sângerărilor, dozele la copii și adolescenți nu sunt diferite față de cele la adulți. Pentru prevenirea sângerărilor la copii cu vârsta sub 6 ani, este recomandată administrarea unor doze de 20 până la 50 UI pe kg corp de 3 sau 4 ori pe săptămână. Administrarea medicamentului ADVATE la copii și adolescenți (intravenos) nu diferă de administrarea la adulți. Poate fi necesar un dispozitiv de acces venos central (DAVC) pentru a permite injectarea frecventă a medicamentelor cu factor VIII.

Din cauza scăderii volumului de injectare pentru ADVATE reconstituit în 2 ml, în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate în timpul injectării durata de timp disponibilă pentru a interveni este și mai mică. De aceea se recomandă ca injectarea de ADVATE reconstituit în 2 ml să fie realizată cu o grijă deosebită, mai ales în cazul copiilor.

#### **Cum se administrează ADVATE**

ADVATE se injectează de obicei într-o venă (intravenos) de către medicul sau asistenta dumneavoastră. Administrarea ADVATE sub formă de injecție se poate face și de dumneavoastră sau de altă persoană, însă numai după ce sunteți instruiți adecvat. Instrucțiuni detaliate pentru auto-administrare sunt prezentate la sfârșitul acestui prospect.

#### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din ADVATE**

Utilizați întotdeauna ADVATE exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În cazul în care ați injectat mai mult ADVATE decât este recomandat, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

#### **Dacă uitați să utilizați ADVATE**

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate. Continuați cu următoarea injecție la intervale regulate, așa cum v-a fost prescris de către medicul dumneavoastră.

## **Dacă încetați să utilizați ADVATE**

Nu încetați să utilizați ADVATE fără a consulta medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă apar **reacții alergice severe, neașteptate** (anafilactice), **opriți imediat** injectarea. **Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat** dacă aveți una din următoarele simptome de reacții alergice:

- erupție cutanată, urticarie, edem, urticarie generalizată
- tumefierea buzelor și a limbii
- respirație dificilă, respirație șuierătoare, senzația de apăsare în piept
- senzație de rău generalizată
- amețea și pierderea conștienței

Simptomele severe, inclusiv dificultăți în respirație și senzație de leșin, necesită tratament de urgență.

În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin Factor VIII, foarte frecvent se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) (la mai mult de 1 din 10 utilizatori); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul se întâlnește mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 de utilizatori). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentele dumneavoastră sau ale copilului dumneavoastră pot să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

### **Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori)

Dezvoltare de inhibitori ai factorului VIII (în cazul copiilor netratați în prealabil cu medicamente cu Factor VIII).

### **Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 utilizator din 10)

Cefalee și febră.

### **Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de utilizatori)

Dezvoltare de inhibitori și factorului VIII (în cazul pacienților tratați în prealabil cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), amețeli, gripă, leșin, bătăi anormale ale inimii, umflături roșii și pruriginoase pe piele, disconfort la nivelul pieptului, vânătăi la nivelul locului de administrare, reacții la nivelul locului de administrare, mâncărime, transpirații abundente, modificarea gustului, bufeuri, migrene, tulburări de memorie, frisoane, diaree, greață, vărsături, respirație întreruptă, inflamarea gâtului, infectarea vaselor limfatice, decolorarea pielii, inflamarea ochilor, erupții cutanate, transpirații excesive, tumefierea labei piciorului și a piciorului, reducerea procentului de hematii, creștere a unui tip de celule albe din sânge (monocite) și dureri în abdomenul superior sau partea inferioară a pieptului.

### *Reacții adverse asociate chirurgiei*

Infecții asociate cateterului, numărarea hematiilor scăzută, tumefierea membrelor și a articulațiilor, hemoragie prelungită după îndepărtarea drenei, scăderea nivelului de Factor VIII și contuzii post-operatorii.

### *Reacții adverse asociate dispozitivelor de acces venos central (DAVC)*



Infecții asociate cateterului, infecții sistemice și formarea cheagurilor de sânge la nivelul locului de introducere a cateterului.

**Reacții adverse cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții cu potențial letal (șoc anafilactic) și alte reacții alergice (hipersensibilitate), tulburări generale (oboseală, lipsă de energie).

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Pe lângă dezvoltarea inhibitorilor la copii și adolescenți netratați în prealabil și complicații legate de cateter, în studiile clinice nu s-au înregistrat reacții adverse diferite specifice vârstei.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează ADVATE**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, blisterul cu medicament poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o singură perioadă care nu va depăși 6 luni. În acest caz, medicamentul expiră la sfârșitul acestei perioade de 6 luni sau la data de expirare înscrisă pe blister, în funcție de data care este mai recentă. Notați data de sfârșit a perioadei de 6 luni de păstrare la temperatura camerei pe ambalajul exterior. A nu se reintroduce în frigider după păstrare la temperatura camerei.

A se ține blisterul cu medicament în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Acest produs este numai pentru o singură utilizare. Eliminați în mod corespunzător soluția neutilizată.

Utilizați acest produs de îndată ce pulberea s-a dizolvat complet.

Nu păstrați la frigider soluția după preparare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conține ADVATE**

- Substanța activă este octocog alfa (Factorul VIII de coagulare uman produs prin tehnica ADN-ului recombinant). Fiecare flacon cu pulbere conține nominal 250, 500, 1000 sau 1500 UI octocog alfa.

- Celelalte componente sunt manitol, clorură de sodiu, histidină, trehaloză, clorură de calciu, trometamol, polisorbat 80 și glutation (reduc).

*Flaconul cu solvent:* apă pentru preparate injectabile 2 ml

### **Cum arată ADVATE și conținutul ambalajului**

ADVATE este o pulbere friabilă de culoare albă până la aproape albă.  
După reconstituire, soluția este limpede, incoloră și fără particule străine.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Viena  
Tel.: +800 66838470  
e-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Fabricantii:**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80  
B-7860 Lessines  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
[safety@drugsalesltd.com](mailto:safety@drugsalesltd.com)

### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMA@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

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMA@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  
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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

**Instrucțiuni pentru preparare și administrare**

ADVATE nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau cu alți solvenți.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează ADVATE să se înregistreze numele și seria de fabricație a medicamentului.

### Instrucțiuni pentru reconstituirea soluției

- Nu utilizați după data de expirare menționată pe flacon și pe cutie.
  - A nu se utiliza în cazul în care capacul nu este sigilat complet pe blister.
  - Nu păstrați soluția la frigider după preparare.
1. Dacă produsul este încă păstrat în frigider, scoateți blisterul sigilat (care conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C).
  2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
  3. Deschideți ambalajul dispozitivului ADVATE trăgând de capac. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
  4. Puneți dispozitivul ADVATE pe o suprafață plată, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Fig. 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când sunteți instruiți să procedați astfel, într-un pas ulterior.
  5. Având într-o mână ADVATE în sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se pliază complet și solventul curge în flaconul cu ADVATE (Fig. 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
  6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a materialului. Asigurați-vă că pulberea de ADVATE s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Fig. 1

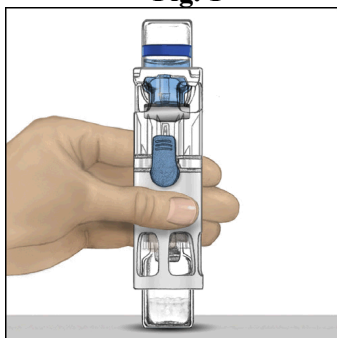


Fig. 2

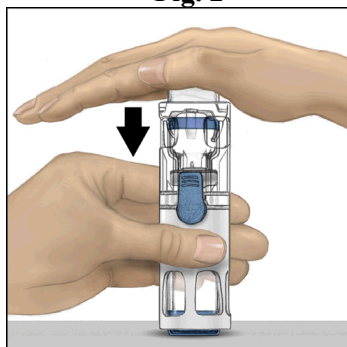
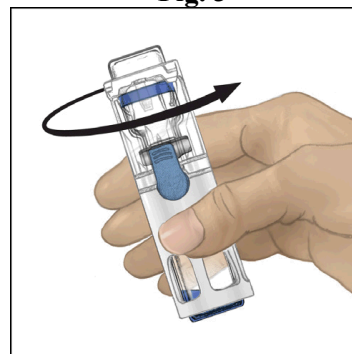


Fig. 3



### Instrucțiuni pentru administrarea injecției

În timpul administrării soluției este necesară utilizarea tehnicii aseptice.

Pentru administrare este necesară utilizarea unei seringi luer-lock.

#### Notă importantă:

- Nu încercați să administrați injecția dacă nu ați fost instruit special de către medicul sau asistenta dumneavoastră.
- Înainte de administrare verificați soluția preparată pentru a descoperi eventualele particule vizibile sau modificări de culoare (soluția trebuie să fie limpede, transparentă și fără particule străine).  
Nu utilizați ADVATE dacă soluția nu este foarte limpede sau incomplet dizolvată.

1. Scoateți capacul albastru de la BAXJECT III. **Nu trageți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT III.
2. Răsuciți sistemul (cu flaconul de soluție reconstituită deasupra). Trageți soluția reconstituită în seringă trăgând încet de piston.
3. Deconectați seringă.

4. Ataşaţi un ac fluture la seringă şi injectaţi soluţia reconstituită într-o venă. Soluţia trebuie administrată încet, cu o rată de administrare determinată de nivelul de confort al pacientului, care să nu depăşească 10 ml/minut (vezi pct. 4 „Reacţii adverse posibile”).
5. Soluţia neutilizată se elimină conform reglementărilor locale.

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

#### Tratamentul la cerere

În eventualitatea apariţiei următoarelor accidentelor hemoragice prezentate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (exprimat în % din normal sau UI/dl), în perioada corespunzătoare.

Următorul tabel poate fi folosit ca ghid de dozaj în episoadele de hemoragie şi intervenţii chirurgicale. Doza şi frecvenţa administrării trebuie adaptată răspunsului clinic individual. În anumite circumstanţe (de exemplu prezenţa unui titru scăzut de inhibitori), poate fi necesară administrarea de doze mai mari decât doza calculată folosind formula.

Gravitatea hemoragiei / tipul de intervenţie chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvenţa de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
<b>Hemoragii</b>		
Hemartroze precoce, hemoragii musculare sau orale	20 – 40	Se administrează injecţii repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), timp de cel puţin o zi, până când episodul hemoragic se remite sau se obţine vindecarea, indicată prin lipsa durerii.
Hemartroze, hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 – 60	Se administrează injecţii repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), timp de 3–4 zile sau mai mult până când durerea şi impotenţa funcţională acută se remite.
Hemoragii care pun viaţa în pericol	60 – 100	Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la eliminarea pericolului.
<b>Intervenţii chirurgicale</b>		
<i>Minore</i> Incluzând extracţiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 de ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), cel puţin o zi, până când se obţine cicatrizarea.
<i>Majore</i>	80 – 100 (pre şi post operator)	Se administrează injecţii repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până când se obţine cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puţin 7 zile, pentru a menţine un nivel al activităţii Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).