Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Яворська Т.Ю.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення № від р.

Листок - вкладиш: Інформація для користувача

АДВЕЙТ 250 ОД порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
АДВЕЙТ 500 ОД порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
АДВЕЙТ 1000 ОД порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
АДВЕЙТ 1500 ОД порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
АДВЕЙТ 2000 ОД порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
АДВЕЙТ 3000 ОД порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій

Октоког альфа (рекомбінантний людський фактор VIII згортання)

Прочитайте уважно всі пункти цього вкладишу, перш ніж розпочати застосовувати препарат, так як тут міститься важлива інформація для Вас.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у вас є які-небудь додаткові питання, зверніться до свого лікаря або фармацевта або медсестри.
- Цей препарат було призначено тільки для вас. Не давайте його іншим. Це може нашкодити їм, навіть якщо ознаки хвороби такі ж, як у вас.
- Якщо ви виявили будь-які побічні ефекти обговоріть їх з вашим лікарем або фармацевтом або медсестрою. Включаючи будь-які можливі побічні ефекти, що не перераховані в даному інформаційному листку. Дивись Пункт 4.

Що в цьому вкладиші

1. Що таке АДВЕЙТ і для чого він застосовується
2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати АДВЕЙТ
3. Як застосовувати АДВЕЙТ
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати АДВЕЙТ
6. Вміст упаковки та іншої інформації

1. Що таке АДВЕЙТ і для чого він застосовується

АДВЕЙТ містить діючу речовину октоког альфа, рекомбінантний людський фактор VIII згортання, отриманий за допомогою технології рекомбінантної ДНК. Фактор VIII необхідний для утворення згустків крові і зупинки кровотечі.
У пацієнтів з гемофілією А (вродженим дефіцитом фактора VIII) він відсутній або не функціонує належним чином.
АДВЕЙТ застосовують для лікування і попередження кровотеч у пацієнтів усіх груп з гемофілією А (спадкове порушення згортання крові, викликане відсутністю фактора VIII).

АДВЕЙТ виготовляють без додавання білка людини і білка тваринного походження, в усьому виробничому процесі.

2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати АДВЕЙТ

Не застосовуйте АДВЕЙТ

- Якщо у вас алергія на октоког альфа, або до будь-якого компоненту препарату (з перерахованих в розділі 6).
- Якщо у вас алергія на до білка мишей або хом'яків.

Якщо ви не знаєте про це, зверніться до свого лікаря.

Попередження і запобіжні заходи
Проконсультуйтесь з Вашим лікарем перш ніж застосовувати АДВЕЙТ. Ви повинні повідомити свого лікаря, якщо Ви попередньо лікувалися препаратами Фактора VIII, особливо якщо Ви розробили інгібітори, так як там може бути більш високий ризик, що це повториться ще раз. Інгібітори блокують антитіла проти фактора VIII, це призводить до зниження ефективності АДВЕЙТ і запобігає контролюванню кровотечі. Розвиток інгібіторів є відомим ускладненням при лікуванні гемофілії А. Якщо кровотеча не контролюється з АДВЕЙТ, одразу повідомте свого лікаря.

Існує рідкісна можливість того, що ви можете відчувати анафілактичну реакцію (важка, раптова алергічна реакція) на АДВЕЙТ. Ви повинні бути повідомлені про ранні ознаки алергічних реакцій такі як висип, кропив'янка, поява пухирів, свербіж, набряк губ і язика, труднощі дихання, хрипи, важкість у грудях, загальне відчуття нездужання, і запаморочення. Ці симптоми можуть бути раннім попередженням анафілактичного шоку, прояви якого можуть проявлятись включати різке запаморочення, втрату свідомості, і утруднене дихання. Якщо виникне який-небудь з цих симптомів, інфузію повинно негайно зупинити. Важкі симптоми, включаючи утруднення дихання і непритомність, вимагають негайного термінового лікування.

Розвиток Фактора VIII інгібіторів у пацієнтів

Якщо рівень фактора VIII вашої плазми не досягає очікуваного рівня, або якщо кровотеча не адекватно контрольована, при збільшенні наступної дози, слід запідозрити присутність інгібіторів фактора VIII. Наявність інгібіторів фактора VIII буде перевірятися вашим лікарем. Якщо у вас розвинулися інгібітори фактора VIII, можливо, буде потрібна більша кількість АДВЕЙТ щоб контролювати кровотечу. Якщо ця доза не контролює ваше кровотечу, лікар може розглянути питання про використання іншого препарату. Не збільшуйте сумарну дозу АДВЕЙТ, щоб контролювати кровотечу без консультації з лікарем.

Діти і підлітки
перераховані попередження і запобіжні заходи до застосування для дорослих і дітей (від 0 до 18 років).

Інші лікарські засоби і АДВЕЙТ
Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте, останнім часом приймали або можете приймати будь-які інші ліки.

Вагітність і годування груддю
Якщо Ви вагітна або ж годуєте груддю, думаєте, що вагітна або плануєте завагітніти, запитайте у Вашого лікаря про застереження перш ніж застосовувати препарат.

Вплив на здатність керувати авто або іншими механізмами
АДВЕЙТ не впливає на здатність керувати автомобілем або будь-якими іншими важкими механізмами.

АДВЕЙТ містить натрій
Препарат містить 0.45 ммоль натрію (10 мг) в одному флаконі. До уваги пацієнтів що знаходяться на контрольованій дієті натрію.

3. Як застосовувати АДВЕЙТ
Ваша терапія повинна бути спрямована лікарем з досвідом в догляді за пацієнтами з гемофілією А.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м.Київ
ФАРМАГЕЙТ
Ідентифікаційний код 38004200

Ваш лікар розрахує Вашу дозу АДВЕЙТ (у міжнародних одиницях або МО) індивідуально до Вашого стану та маси тіла, а також використання для профілактики чи лікування кровотеч. Частота введення буде залежати від того, наскільки АДВЕЙТ ефективний у Вашому випадку. Як правило замісна терапія з АДВЕЙТ це довготривале лікування.
Завжди приймайте препарат точно так, як прописав лікар. Обговоріть це зі своїм лікарем, якщо Ви не впевнені.

Дозування для профілактики кровотеч
Звичайна доза буде від 20 до 40 МО октоког альфа на кілограм маси тіла, що вводиться з інтервалом від 2 до 3 днів. Проте, в деяких випадках, особливо у молодих пацієнтів, можуть бути необхідні більш короткі проміжки часу або більш високі дози.

Дозування для лікування кровотеч
Доза октоког альфа розраховується відповідно до маси тіла і рівня Фактора VIII.
Коефіцієнт рівнів Фактора VIII буде залежати від тяжкості і локалізації кровотечі.

Доза ОД=маса тіла (кг) х бажаний фактор VIII підвищення (% від нормального) х 0.5

У наведеній нижче таблиці схема рівнів мінімального рівня фактора VIII в крові. У випадку з переліченими випадками геморагії, активність фактору VIII не повинна опускатися нижче заданого рівня (у % від нормального) протягом відповідного періоду.
При певних обставинах, більша кількість, ніж розрахована може знадобитися, особливо у випадках інгібітора при низькому титрі.
Якщо у Вас є відчуття, що ефект АДВЕЙТ недостатній, зверніться до Вашого лікаря.
Ваш лікар буде виконувати відповідні лабораторні тести, щоб переконатися, що у вас є адекватний фактор VIII на певних рівнях. Це особливо важливо, якщо у вас були серйозні операції.

Застосування у дітей і підлітків (від 0 до 18 років)
Рекомендації щодо дозування для лікування кровотеч, наведені вище, однакові для дітей і дорослих. Для профілактики кровотеч в дітей у віці до 6 років, дози 20 до 50 МО на кілограм маси тіла з інтервалом від 3 до 4 разів на тиждень. Введення АДВЕЙТ у дітей (внутрішньовенно) не відрізняється від введення для підлітків. Центральний венозний пристрій (CVAD) може стати необхідним, щоб проводити часті інфузії фактора VIII препарату.

Спосіб і шляхи введення
АДВЕЙТ зазвичай вводять у вену (внутрішньовенно) Вашим лікарем або медсестрою.
Ви або хтось інший також може вводити АДВЕЙТ ін'єкційно, але тільки після проходження належної підготовки. Детальну інструкцію для самостійного введення Ви можете отримати у кінці даного листка-вкладиша.

Якщо ви застосовуєте АДВЕЙТ більше, ніж потрібно
Завжди приймайте АДВЕЙТ відповідно до того, як призначив лікар. Якщо виникли будь-які сумніви, зверніться до лікаря. Якщо Ви ввели більше АДВЕЙТ ніж рекомендовано, повідомте свого лікаря як найшвидше.

Якщо Ви забули прийняти АДВЕЙТ
Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену індивідуальну дозу.
Продовжіть з наступного чергового застосування і продовжуйте в регулярних інтервалах, рекомендованих Вашим лікарем.

Якщо ви припините застосовувати АДВЕЙТ

Не припиняйте застосування АДВЕЙТ без консультації з Вашим лікарем. Якщо у вас є будь-які додаткові питання, що стосуються застосування даного препарату, зверніться до свого лікаря.

4. Можлива побічні реакції
Як і всі препарати, можуть викликати побічні реакції, хоча не у всіх.

У разі виникнення важких алергічних (анафілактичних) реакцій, припинити ін'єкції негайно. Ви повинні негайно звернутися до Вашого лікаря, якщо Ви маєте будь які перераховані раніше алергічні реакції:

- висип, кропив'янка, пухирці, генералізований свербіж,
- набряк губ і язика,
- утруднене дихання, хрипи, важкість у грудях,
- загальне відчуття нездужання,
- запаморочення і втрата свідомості.

Серйозні симптоми включаючи утруднене дихання і (майже) втрата свідомості, вимагають негайного екстреного лікування.

Рідко відмічались несприятливі випадки, гіперчутливості, включаючи:
Генералізовану та звичайну кропив'янку (висип на шкірі з сильним свербінням і хрипи, знижений кров'яний тиск (гіпотонія); втрата свідомості, швидке серцебиття, важкі реакції гіперчутливості, що можуть призвести до труднощів при ковтанні і/або диханні, червоне опухле обличчя та/або руки (анафілаксія).

Загальні побічні ефекти (можуть виникнути в 1 з 10 людей)

Інгібітори Фактора VIII, головний біль, лихоманка.

Рідкісні побічні ефекти (можуть виникнути в 1 з 100 людей)
Запаморочення, грип, втрата свідомості, не нормальне серцебиття, червоні сверблячі шишки на шкірі, дискомфорт у грудній клітці, синець у місці ін'єкції, свербіж, підвищене потовиділення, незвичний присмак у роті, біль у горлі, мігрень, погіршення пам'яті, озноб, діарея, нудота, блювання, задишка, інфекції лімфатичних судин, блідість шкіри, запалення очей, висип, підвищена пітливість і набряки ніг, зниження відсотку червоних клітин крові, збільшення червоних клітин крові, біль у верхній частині живота або у нижній частині грудної клітки.

Пов'язані з хірургічними втручаннями
Катетер-асоційовані інфекції, зниження кількості еритроцитів, набряк кінцівок та суглобів, тривала кровотеча після видалення дренажу, зниження рівня Фактора VIII і пост операційна гематома.

Пов'язані з центральним венозним пристроєм (CVAD)
Катетер-асоційовані інфекції, системні інфекції і локальні тромби у місці введення катетера.

Побічні ефекти з невідомою частотою (частота не може бути оцінена за наявними даними) потенційно небезпечні для життя реакції (анафілаксії) й інші алергічні реакції (гіперчутливість), загальні розлади (втома, нестача енергії).

Додаткові побічні ефекти у дітей
Інші, ніж розвиток інгібітора у попередньо не лікований дітей (PUPs), і катетер-пов'язані ускладнення, не мають вікових відмінностей у побічних ефектах, що відзначені у клінічних дослідженнях.

«ФАРМАГЕЙТ»
Ідентифікаційний код 38004200

Звіт про побічні ефекти
Якщо ви виявили побічні ефекти, зверніться до свого лікаря. Включаючи сторонні ефекти, що не вказані у даному листку-вкладиші. Ви також можете повідомляти побічні ефекти безпосередньо через національну систему звітності, перераховану у Додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти Ви можете допомогти забезпечити більше інформації про безпеку даного препарату.

1. Як зберігати АДВЕЙТ

Зберігати препарат в недоступному для дітей місці.

Не застосовувати препарат після завершення терміну придатності вказаного на упаковці. Дата закінчення терміну придатності триває до останнього дня поточного місяця.

Зберігати в холодильнику (2°C-8°C).
Не заморожувати.

В межах терміну придатності препарату Ви можете зберігати його при температурі до 25°C перед використанням протягом періоду до шести місяців. В цьому випадку, ці ліки закінчується в кінці цього 6-місячного періоду або строку придатності, зазначеного на флаконі продукту, що настане раніше. Будь ласка, запишіть кінець зберігання 6 місяців при кімнатній температурі на упаковці препарату.
Не повертати в холодильник після зберігання при кімнатній температурі.

Зберігати у картонній коробці з метою захисту від світла.

Даний препарат призначений для одноразового використання. Застосовувати препарат протягом трьох годин після розведення.

Термін придатності вказаний на картонній упаковці після абревіатури «Exp.»

Не викидайте будь-які препарати через стічні води або з побутовими відходами. Запитайте у Вашого фармацевта як утилізувати препарат який Ви не використали. Ці заходи можуть захистити навколишнє середовище.

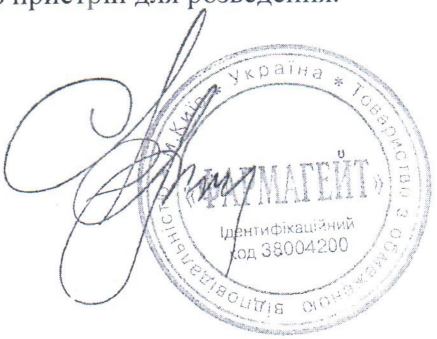
6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить АДВЕЙТ
- Діюча речовина октоког альфа, (людський фактор згортання крові VIII виготовлений рекомбінантною ДНК технологією). Кожен флакон з порошком містить 250, 500, 1000, 1500, 2000 чи 3000 ОД октоког альфа.
- Інші речовини: манітол, натрію хлорид, гістидин, трегалоза, кальцію хлорид, трометамол, полісорбат 80 і глутатіон (відновлений).

Розчинник флакон: 5 мл стерилізованої води для ін'єкцій БАКСДЖЕКТ II.

Як виглядає АДВЕЙТ і вміст його упаковки
АДВЕЙТ представлений у вигляді білого пухкого порошку. Після розведення, розчи чистий, прозорий і вільний від сторонніх домішок. Кожна упаковка містить пристрій для розведення.

Власник реєстраційного посвідчення
Бакстер АГ
Індустріштрассе 67



A-1221 Відень

Виробник:
Баксалта Белджіум Мануфектурінг СА
Бульвар Рене Бранкуар 80
B-7860 Лессін
Бельгія

Бакстер СА
Бульвар Рене Бранкуар 80
B-7860 Лессін
Бельгія

Для будь якої інформації щодо даного лікарського засобу, зв'яжіться, будь ласка, з місцевим представником реєстраційного посвідчення.

Листок-вкладиш в останнє було переглянуто

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського Медичного Агенства http://www.ema.europa.eu.

Інструкція для приготування і введення

Слід дотримуватися техніки асептики при приготуванні розчину та при введенні.
Використовуйте лише стерилізовану воду для ін'єкцій та пристрій для розведення та приготування розчину, що додається до кожної упаковки АДВЕЙТ. АДВЕЙТ не повинен змішуватись з іншими препаратами або розчинниками.
Суворо рекомендується реєструвати кожний час введення, назву і номер партії.

Інструкція для розведення

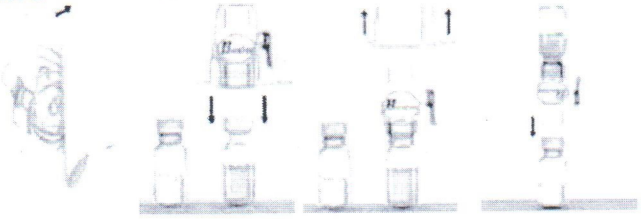
- Не застосовувати після закінчення терміну придатності вказаної на упаковці.
- Не застостовувати засіб БАКСДЖЕКТ II якщо кришка блістера пошкоджена або є ознаки порушення цілісності із позначкою: (позначка).
- Не заморожувати розчин після розведення.

1. Якщо препарат зберігався в холодильнику, візьміть АДВЕЙТ порошок і флакони з розчинником з холодильника і нехай вони досягнуть кімнатної температури (близько 15 °C і 25 °C).
2. Ретельно вимийте руки з милом і теплою водою.
3. Видаліть кришечки з флаконів з порошком та розчинником.
4. Очистіть пробки за допомогою тампонів зі спиртом. Поставте флакони на пласку поверхню.
5. Зніміть захисне покриття з упаковки пристосування БАКСДЖЕКТ II, не торкаючись вмісту упаковки (мал. a). Не виймайте БАКСДЖЕКТ II з упаковки.
6. Переверніть упаковку і вставте прозорий пластиковий зубець у пробку флакона з розчинником. Візьміть упаковку за край і зніміть її з БАКСДЖЕКТ II (мал. b). Не видаляйте синій ковпачок з БАКСДЖЕКТ II.
7. Для розведення використовують тільки стерильну воду для ін'єкцій і пристрій для розведення, що представлений в упаковці. Переверніть систему з БАКСДЖЕКТ II, приєднаного до флакону з розчинником так, щоб флакон опинився над пристосуванням. Вставте білий пластиковий зубець у пробку флакона з препаратом АДВЕЙТ. Вакуум втягне розчинник у флакон з препаратом АДВЕЙТ (мал. c).
8. Обережно перемішайте до повного розчинення препарату. Впевніться, що АДВЕЙТ розчинився повністю, інакше активна речовина не пройде через фільтр пристосування.

«ФАРМАГЕНТ»
Ідентифікаційний код 38004200

Препарат швидко розчиняється (звичайно менше, ніж за 1 хвилину). Після розведення розчин повинен бути чистим, прозорим і вільний від сторонніх домішок.

Мал. a Мал. b Мал. c



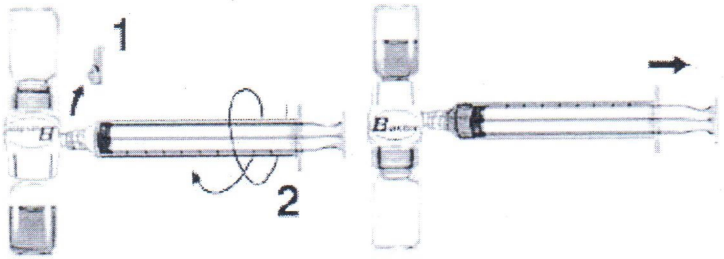
Інструкція для ін'єкції
Для введення застосовуйте наконечник шприца що додається.

Важлива примітка:

- Не намагайтесь вводити ін'єкцію перш ніж пройдете спеціальне тренування з Вашим лікарем або медсестрою.
- Перевірте приготовлений розчин на сторонні домішки і знебарвлення перед розведенням (розчин повинен бути прозорим, безбарвним і вільним від сторонніх часток).
  Не використовуйте АДВЕЙТ, якщо розчин не є повністю прозорим або повністю не розчинився.

1. Відкрийте синій ковпачок з БАКСДЖЕКТ II. Не набирайте повітря у шприц. Приєднайте шприц до БАКСДЖЕКТ II (Мал. d).
2. Переверніть систему (флакон з концентратом має бути зверху). Наберіть концентрат у шприц, повільно потягнувши поршень (Мал. e.)
3. Від'єднайте шприц.
4. Приєднайте метелик голки до шприца. Введіть внутрішньовенно. Препарат можна вводити зі швидкістю не більше 10 мл за хвилину. (Дивіться Розділ 4 «Можливі побічні ефекти»).

Мал. d. Мал. e.

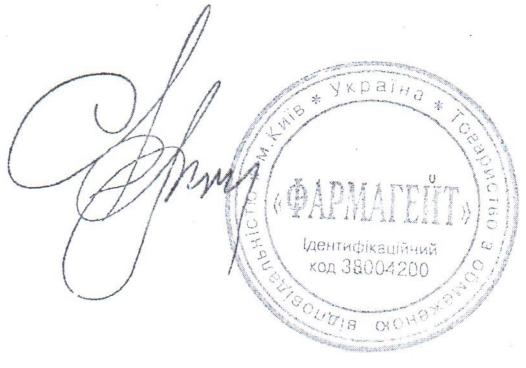


Лікування на вимогу
У разі наступних геморагічних випадків активність фактора VIII не повинна падати нижче наведеного плазмового рівня активності (%або МО/ дл) у відповідному періоді. Дана таблиця може використовуватись для контролю дозування при кровотечах і хірургічних втручаннях.

Дозування і частота введення повинні бути адаптовані до клінічної реакції у кожному, індивідуальному випадку. При певних обставинах (наприклад, наявність інгібітору з низьким титром), дози більші, ніж ті, що розраховується за формулою можуть бути необхідним.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200

Ступінь кровотечі/тип хірургічного втручання	**Потрібна пікова активність Фактора VIII в крові після інфузії (% або МО/децилітр)**	**Частота дозування (годин)/тривалість терапії (в днях)**
Ранній гемартроз, м'язова кровотеча або кровотеча в ротовій порожнині.	20 - 40	Повторюйте ін'єкції кожні 12-24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом щонайменше 1 дня, поки не припиниться кровотечаабо не буде досягнуто загоювання.
Підвищений гемартроз, м'язова кровотеча або гематома.	30 - 60	Повторюйте ін'єкції кожні 12-24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом 3 - 4 днів або більше, поки не будуть усунені біль чи недієздатність.
Загрозлива для життя кровотеча.	60 - 100	Повторюйте ін'єкції кожні 8-24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років), поки не буде усунена загроза для життя.
Хірургічне втручання		
Незначне В тому числі видалення зубів	30 - 60	Кожні 24 години (від 12 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом не менше 1 доби, поки не буде досягнуто загоювання.
Значне	80 - 100 (перед операцією і після операції)	Повторюйте ін'єкції кожні 8-24 години (від 6 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) до адекватного загоювання, далі продовжуйте терапі. Щонайменше протягом 7 днів для підтримки активності фактору VIII від 30% до 60% (МО/децилітр)



Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Яворська Т.Ю.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення № від р.

Листок - вкладиш: Інформація для користувача

АДВЕЙТ 250 ОД порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
АДВЕЙТ 500 ОД порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
АДВЕЙТ 1000 ОД порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
АДВЕЙТ 1500 ОД порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій

Октоког альфа (рекомбінантний людський фактор VIII згортання)

Прочитайте уважно всі пункти цього вкладишу, перш ніж розпочати застосовувати препарат, так як тут міститься важлива інформація для Вас.
- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у вас є які-небудь додаткові питання, зверніться до свого лікаря або фармацевта або медсестри.
- Цей препарат було призначено тільки для вас. Не давайте його іншим. Це може нашкодити їм, навіть якщо ознаки хвороби такі ж, як у вас.
- Якщо ви виявили будь-які побічні ефекти обговоріть їх з вашим лікарем або фармацевтом або медсестрою. Включаючи будь-які можливі побічні ефекти, що не перераховані в даному інформаційному листку. Дивись Пункт 4.

Що в цьому вкладиші
1. Що таке АДВЕЙТ і для чого він застосовується
2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати АДВЕЙТ
3. Як застосовувати АДВЕЙТ
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати АДВЕЙТ
6. Вміст упаковки та іншої інформації

1. Що таке АДВЕЙТ і для чого він застосовується

АДВЕЙТ містить діючу речовину октоког альфа, рекомбінантний людський фактор VIII згортання, отриманий за допомогою технології рекомбінантної ДНК. Фактор VIII необхідний для утворення згустків крові і зупинки кровотечі.
У пацієнтів з гемофілією А (вродженим дефіцитом фактора VIII) він відсутній або не функціонує належним чином.
АДВЕЙТ застосовують для лікування і попередження кровотеч у пацієнтів усіх груп з гемофілією А (спадкове порушення згортання крові, викликане відсутністю фактора VIII).

АДВЕЙТ виготовляють без додавання білка людини і білка тваринного походження, в усьому виробничому процесі.

2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати АДВЕЙТ

Не застосовуйте АДВЕЙТ
- Якщо у вас алергія на октоког альфа, або до будь-якого компоненту препарату (з перерахованих в розділі 6).
- Якщо у вас алергія на до білка мишей або хом'яків.

Якщо ви не знаєте про це, зверніться до свого лікаря.

Попередження і запобіжні заходи
Проконсультуйтесь з Вашим лікарем перш ніж застосовувати АДВЕЙТ. Ви повинні повідомити свого лікаря, якщо Ви попередньо лікувалися препаратами Фактора VIII, особливо якщо Ви розробили інгібітори, так як там може бути більш високий ризик, що це повториться ще раз. Інгібітори блокують антитіла проти фактора VIII, це призводить до зниження ефективності АДВЕЙТ і запобігає контролюванню кровотечі. Розвиток інгібіторів є відомим ускладненням при лікуванні гемофілії А. Якщо кровотеча не контролюється з АДВЕЙТ, одразу повідомте свого лікаря.

Існує рідкісна можливість того, що ви можете відчувати анафілактичну реакцію (важка, раптова алергічна реакція) на АДВЕЙТ. Ви повинні бути повідомлені про ранні ознаки алергічних реакцій такі як висип, кропив'янка, поява пухирів, свербіж, набряк губ і язика, труднощі дихання, хрипи, важкість у грудях, загальне відчуття нездужання, і запаморочення. Ці симптоми можуть бути раннім попередженням анафілактичного шоку, прояви якого можуть проявлятись включати різке запаморочення, втрату свідомості, і утруднене дихання. Якщо виникне який-небудь з цих симптомів, інфузію повинно негайно зупинити. Важкі симптоми, включаючи утруднення дихання і непритомність, вимагають негайного термінового лікування.

Розвиток Фактора VIII інгібіторів у пацієнтів

Якщо рівень фактора VIII вашої плазми не досягає очікуваного рівня, або якщо кровотеча не адекватно контрольована, при збільшенні наступної дози, слід запідозрити присутність інгібіторів фактора VIII. Наявність інгібіторів фактора VIII буде перевірятися вашим лікарем. Якщо у вас розвинулися інгібітори фактора VIII, можливо, буде потрібна більша кількість АДВЕЙТ щоб контролювати кровотечу. Якщо ця доза не контролює ваше кровотечу, лікар може розглянути питання про використання іншого препарату. Не збільшуйте сумарну дозу АДВЕЙТ, щоб контролювати кровотечу без консультації з лікарем.

Діти і підлітки
перераховані попередження і запобіжні заходи до застосування для дорослих і дітей (від 0 до 18 років).

Інші лікарські засоби і АДВЕЙТ
Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте, останнім часом приймали або можете приймати будь-які інші ліки.

Вагітність і годування груддю
Якщо Ви вагітна або ж годуєте груддю, думаєте, що вагітна або плануєте завагітніти, запитайте у Вашого лікаря про застереження перш ніж застосовувати препарат.

Вплив на здатність керувати авто або іншими механізмами
АДВЕЙТ не впливає на здатність керувати автомобілем або будь-якими іншими важкими механізмами.

АДВЕЙТ містить натрій
Препарат містить 0.45 ммоль натрію (10 мг) в одному флаконі. До уваги пацієнтів що знаходяться на контрольованій дієті натрію.

3. Як застосовувати АДВЕЙТ
Ваша терапія повинна бути спрямована лікарем з досвідом в догляді за пацієнтами з гемофілією А.

Ваш лікар розрахує Вашу дозу АДВЕЙТ (у міжнародних одиницях або МО) індивідуально до Вашого стану та маси тіла, а також використання для профілактики чи лікування кровотеч. Частота введення буде залежати від того, наскільки АДВЕЙТ ефективний у Вашому випадку. Як правило замісна терапія з АДВЕЙТ це довготривале лікування.
Завжди приймайте препарат точно так, як прописав лікар. Обговоріть це зі своїм лікарем, якщо Ви не впевнені.

Дозування для профілактики кровотеч
Звичайна доза буде від 20 до 40 МО октоког альфа на кілограм маси тіла, що вводиться з інтервалом від 2 до 3 днів. Проте, в деяких випадках, особливо у молодих пацієнтів, можуть бути необхідні більш короткі проміжки часу або більш високі дози.

Дозування для лікування кровотеч
Доза октоког альфа розраховується відповідно до маси тіла і рівня Фактора VIII.
Коефіцієнт рівнів Фактора VIII буде залежати від тяжкості і локалізації кровотечі.

Доза ОД=маса тіла (кг) х бажаний фактор VIII підвищення (% від нормального) х 0.5

У наведеній нижче таблиці схема рівнів мінімального рівня фактора VIII в крові. У випадку з переліченими випадками геморагії, активність фактору VIII не повинна опускатися нижче заданого рівня (у % від нормального) протягом відповідного періоду.
При певних обставинах, більша кількість, ніж розрахована може знадобитися, особливо у випадках інгібітора при низькому титрі.
Якщо у Вас є відчуття, що ефект АДВЕЙТ недостатній, зверніться до Вашого лікаря.
Ваш лікар буде виконувати відповідні лабораторні тести, щоб переконатися, що у вас є адекватний фактор VIII на певних рівнях. Це особливо важливо, якщо у вас були серйозні операції.

Застосування у дітей і підлітків (від 0 до 18 років)
Рекомендації щодо дозування для лікування кровотеч, наведені вище, однакові для дітей і дорослих. Для профілактики кровотеч в дітей у віці до 6 років, дози 20 до 50 МО на кілограм маси тіла з інтервалом від 3 до 4 разів на тиждень. Введення АДВЕЙТ у дітей (внутрішньовенно) не відрізняється від введення для підлітків. Центральний венозний пристрій (CVAD) може стати необхідним, щоб проводити часті інфузії фактора VIII препарату.

Спосіб і шляхи введення
АДВЕЙТ зазвичай вводять у вену (внутрішньовенно) Вашим лікарем або медсестрою.
Ви або хтось інший також може вводити АДВЕЙТ ін'єкційно, але тільки після проходження належної підготовки. Детальну інструкцію для самостійного введення Ви можете отримати у кінці даного листка-вкладиша.

Якщо ви застосовуєте АДВЕЙТ більше, ніж потрібно
Завжди приймайте АДВЕЙТ відповідно до того, як призначив лікар. Якщо виникли будь-які сумніви, зверніться до лікаря. Якщо Ви ввели більше АДВЕЙТ ніж рекомендовано, повідомте свого лікаря як найшвидше.

Якщо Ви забули прийняти АДВЕЙТ
Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену індивідуальну дозу.
Продовжіть з наступного чергового застосування і продовжуйте в регулярних інтервалах, рекомендованих Вашим лікарем.

Якщо ви припините застосовувати АДВЕЙТ

Товариство з обмеженою відповідальністю * Україна * м. Київ * «ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200

Не припиняйте застосування АДВЕЙТ без консультації з Вашим лікарем. Якщо у вас є будь-які додаткові питання, що стосуються застосування даного препарату, зверніться до свого лікаря.

4. Можлива побічні реакції
Як і всі препарати, можуть викликати побічні реакції, хоча не у всіх.

У разі виникнення важких алергічних (анафілактичних) реакцій, припинити ін'єкції негайно. Ви повинні негайно звернутися до Вашого лікаря, якщо Ви маєте будь які перераховані раніше алергічні реакції:

- висип, кропив'янка, пухирці, генералізований свербіж,
- набряк губ і язика,
- утруднене дихання, хрипи, важкість у грудях,
- загальне відчуття нездужання,
- запаморочення і втрата свідомості.

Серйозні симптоми включаючи утруднене дихання і (майже) втрата свідомості, вимагають негайного екстреного лікування.

Рідко відмічались несприятливі випадки, гіперчутливості, включаючи:
Генералізовану та звичайну кропив'янку (висип на шкірі з сильним свербінням і хрипи, знижений кров'яний тиск (гіпотонія); втрата свідомості, швидке серцебиття, важкі реакції гіперчутливості, що можуть призвести до труднощів при ковтанні і/або диханні, червоне опухле обличчя та/або руки (анафілаксія).

Загальні побічні ефекти (можуть виникнути в 1 з 10 людей)

Інгібітори Фактора VIII, головний біль, лихоманка.

Рідкісні побічні ефекти (можуть виникнути в 1 з 100 людей)
Запаморочення, грип, втрата свідомості, не нормальне серцебиття, червоні сверблячі шишки на шкірі, дискомфорт у грудній клітці, синець у місці ін'єкції, свербіж, підвищене потовиділення, незвичний присмак у роті, біль у горлі, мігрень, погіршення пам'яті, озноб, діарея, нудота, блювання, задишка, інфекції лімфатичних судин, блідість шкіри, запалення очей, висип, підвищена пітливість і набряки ніг, зниження відсотку червоних клітин крові, збільшення червоних клітин крові, біль у верхній частині живота або у нижній частині грудної клітки.

Пов'язані з хірургічними втручаннями
Катетер-асоційовані інфекції, зниження кількості еритроцитів, набряк кінцівок та суглобів, тривала кровотеча після видалення дренажу, зниження рівня Фактора VIII і пост операційна гематома.

Пов'язані з центральним венозним пристроєм (CVAD)
Катетер-асоційовані інфекції, системні інфекції і локальні тромби у місці введення катетера.

Побічні ефекти з невідомою частотою (частота не може бути оцінена за наявними даними) потенційно небезпечні для життя реакції (анафілаксії) й інші алергічні реакції (гіперчутливість), загальні розлади (втома, нестача енергії).

Додаткові побічні ефекти у дітей
Інші, ніж розвиток інгібітора у попередньо не лікований дітей (PUPs), і катетер-пов'язані ускладнення, не мають вікових відмінностей у побічних ефектах, що відзначені у клінічних дослідженнях.

«ФАРМАГЕНТ»
Ідентифікаційний код 38004200

Звіт про побічні ефекти
Якщо ви виявили побічні ефекти, зверніться до свого лікаря. Включаючи сторонні ефекти, що не вказані у даному листку-вкладиші. Ви також можете повідомляти побічні ефекти безпосередньо через національну систему звітності, перераховану у Додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти Ви можете допомогти забезпечити більше інформації про безпеку даного препарату.

1. Як зберігати АДВЕЙТ

Зберігати препарат в недоступному для дітей місці.

Не застосовувати препарат після завершення терміну придатності вказаного на упаковці.
Дата закінчення терміну придатності триває до останнього дня поточного місяця.

Зберігати в холодильнику (2°C-8°C).
Не заморожувати.

В межах терміну придатності препарату Ви можете зберігати його при температурі до 25°C перед використанням протягом періоду до шести місяців. В цьому випадку, ці ліки закінчується в кінці цього 6-місячного періоду або строку придатності, зазначеного на флаконі продукту, що настане раніше. Будь ласка, запишіть кінець зберігання 6 місяців при кімнатній температурі на упаковці препарату.
Не повертати в холодильник після зберігання при кімнатній температурі.

Зберігати у картонній коробці з метою захисту від світла.

Даний препарат призначений для одноразового використання. Застосовувати препарат протягом трьох годин після розведення.

Термін придатності вказаний на картонній упаковці після абревіатури «Exp.»

Не викидайте будь-які препарати через стічні води або з побутовими відходами. Запитайте у Вашого фармацевта як утилізувати препарат який Ви не використали. Ці заходи можуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить АДВЕЙТ
- Діюча речовина октоког альфа, (людський фактор згортання крові VIII виготовлений рекомбінантною ДНК технологією). Кожен флакон з порошком містить 250, 500, 1000, 1500, 2000 чи 3000 ОД октоког альфа.
- Інші речовини: манітол, натрію хлорид, гістидин, трегалоза, кальцію хлорид, трометамол, полісорбат 80 і глутатіон (відновлений).

Розчинник флакон: 5 мл стерилізованої води для ін'єкцій БАКСДЖЕКТ II.

Як виглядає АДВЕЙТ і вміст його упаковки
АДВЕЙТ представлений у вигляді білого пухкого порошку. Після розведення, розчи чистий, прозорий і вільний від сторонніх домішок. Кожна упаковка містить пристрій для розведення.

Власник реєстраційного посвідчення
Бакстер АГ
Індустріштрассе 67

А-1221 Відень

Виробник:
Баксалта Белджіум Мануфектурінг СА
Бульвар Рене Бранкуар 80
В-7860 Лессін
Бельгія

Бакстер СА
Бульвар Рене Бранкуар 80
В-7860 Лессін
Бельгія

Для будь якої інформації щодо даного лікарського засобу, зв'яжіться, будь ласка, з місцевим представником реєстраційного посвідчення.

Листок-вкладиш в останнє було переглянуто

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського Медичного Агенства http://www.ema.europa.eu.

Інструкція для приготування і введення

Слід дотримуватися техніки асептики при приготуванні розчину та при введенні.
Використовуйте лише стерилізовану воду для ін'єкцій та пристрій для розведення та приготування розчину, що додається до кожної упаковки АДВЕЙТ. АДВЕЙТ не повинен змішуватись з іншими препаратами або розчинниками.
Суворо рекомендується реєструвати кожний час введення, назву і номер партії.

Інструкція для розведення

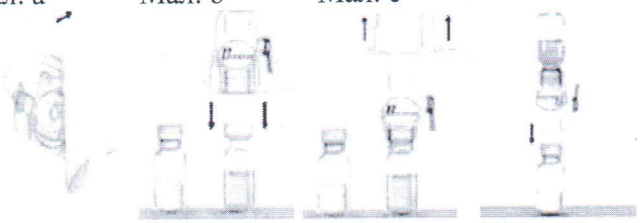
- Не застосовувати після закінчення терміну придатності вказаної на упаковці.
- Не застостовувати засіб БАКСДЖЕКТ II якщо кришка блістера пошкоджена або є ознаки порушення цілісності із позначкою: (позначка).
- Не заморожувати розчин після розведення.

1. Якщо препарат зберігався в холодильнику, візьміть АДВЕЙТ порошок і флакони з розчинником з холодильника і нехай вони досягнуть кімнатної температури (близько 15 °C і 25 °C).
2. Ретельно вимийте руки з милом і теплою водою.
3. Видаліть кришечки з флаконів з порошком та розчинником.
4. Очистіть пробки за допомогою тампонів зі спиртом. Поставте флакони на пласку поверхню.
5. Зніміть захисне покриття з упаковки пристосування БАКСДЖЕКТ II, не торкаючись вмісту упаковки (мал. a). Не виймайте БАКСДЖЕКТ II з упаковки.
6. Переверніть упаковку і вставте прозорий пластиковий зубець у пробку флакона з розчинником. Візьміть упаковку за край і зніміть її з БАКСДЖЕКТ II (мал. b). Не видаляйте синій ковпачок з БАКСДЖЕКТ II.
7. Для розведення використовують тільки стерильну воду для ін'єкцій і пристрій для розведення, що представлений в упаковці. Переверніть систему з БАКСДЖЕКТ II, приєднаного до флакону з розчинником так, щоб флакон опинився над пристосуванням. Вставте білий пластиковий зубець у пробку флакона з препаратом АДВЕЙТ. Вакуум втягне розчинник у флакон з препаратом АДВЕЙТ (мал. c).
8. Обережно перемішайте до повного розчинення препарату. Впевніться, що АДВЕЙТ розчинився повністю, інакше активна речовина не пройде через фільтр пристосування.

«ФАРМАГЕЙТ»
Ідентифікаційний код 38004200

Препарат швидко розчиняється (звичайно менше, ніж за 1 хвилину). Після розведення розчин повинен бути чистим, прозорим і вільний від сторонніх домішок.

Мал. a Мал. b Мал. c



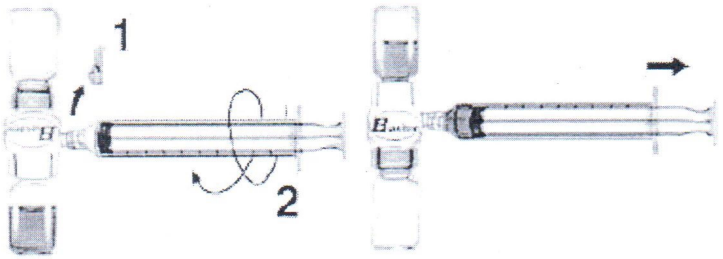
Інструкція для ін'єкції
Для введення застосовуйте наконечник шприца що додається.

Важлива примітка:

- Не намагайтесь вводити ін'єкцію перш ніж пройдете спеціальне тренування з Вашим лікарем або медсестрою.
- Перевірте приготовлений розчин на сторонні домішки і знебарвлення перед розведенням (розчин повинен бути прозорим, безбарвним і вільним від сторонніх часток).
  Не використовуйте АДВЕЙТ, якщо розчин не є повністю прозорим або повністю не розчинився.

1. Відкрийте синій ковпачок з БАКСДЖЕКТ II. Не набирайте повітря у шприц. Приєднайте шприц до БАКСДЖЕКТ II (Мал. d).
2. Переверніть систему (флакон з концентратом має бути зверху). Наберіть концентрат у шприц, повільно потягнувши поршень (Мал. e.)
3. Від'єднайте шприц.
4. Приєднайте метелик голки до шприца. Введіть внутрішньовенно. Препарат можна вводити зі швидкістю не більше 10 мл за хвилину. (Дивіться Розділ 4 «Можливі побічні ефекти»).

Мал. d. Мал. e.



Лікування на вимогу
У разі наступних геморагічних випадків активність фактора VIII не повинна падати нижче наведеного плазмового рівня активності (%або МО/ дл) у відповідному періоді. Дана таблиця може використовуватись для контролю дозування при кровотечах і хірургічних втручаннях.

Дозування і частота введення повинні бути адаптовані до клінічної реакції у кожному індивідуальному випадку. При певних обставинах (наприклад, наявність інгібітору з низьким титром), дози більші, ніж ті, що розраховується за формулою можуть бути необхідним.

Ступінь кровотечі/тип хірургічного втручання	**Потрібна пікова активність Фактора VIII в крові після інфузії (% або МО/децилітр)**	**Частота дозування (годин)/тривалість терапії (в днях)**
Ранній гемартроз, м'язова кровотеча або кровотеча в ротовій порожнині.	20 - 40	Повторюйте ін'єкції кожні 12-24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом щонайменше 1 дня, поки не припиниться кровотечаабо не буде досягнуто загоювання.
Підвищений гемартроз, м'язова кровотеча або гематома.	30 - 60	Повторюйте ін'єкції кожні 12-24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом 3 - 4 днів або більше, поки не будуть усунені біль чи недієздатність.
Загрозлива для життя кровотеча.	60 - 100	Повторюйте ін'єкції кожні 8-24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років), поки не буде усунена загроза для життя.
Хірургічне втручання		
Незначне В тому числі видалення зубів	30 - 60	Кожні 24 години (від 12 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом не менше 1 доби, поки не буде досягнуто загоювання.
Значне	80 - 100 (перед операцією і після операції)	Повторюйте ін'єкції кожні 8-24 години (від 6 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) до адекватного загоювання, далі продовжуйте терапі. Щонайменше протягом 7 днів для підтримки активності фактору VIII від 30% до 60% (МО/децилітр)

ІНФОРМАЦІЯ про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення
№_____від_____р. ____.
19.05.2017
UA/16026/01/01
UA/16026/01/02
UA/16026/01/03
UA/16026/01/04
UA/16026/01/05
UA/16026/01/06

Package leaflet: Information for the user

ADVATE 250 IU powder and solvent for solution for injection
ADVATE 500 IU powder and solvent for solution for injection
ADVATE 1000 IU powder and solvent for solution for injection
ADVATE 1500 IU powder and solvent for solution for injection
ADVATE 2000 IU powder and solvent for solution for injection
ADVATE 3000 IU powder and solvent for solution for injection

Octocog alfa (recombinant human coagulation factor VIII)

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What ADVATE is and what it is used for
2. What you need to know before you use ADVATE
3. How to use ADVATE
4. Possible side effects
5. How to store ADVATE
6. Contents of the pack and other information

1. What ADVATE is and what it is used for

ADVATE contains the active substance octocog alfa, human coagulation factor VIII produced by recombinant DNA technology. Factor VIII is necessary for the blood to form clots and stop bleedings. In patients with haemophilia A (inborn lack of factor VIII), it is missing or not working properly.

ADVATE is used for the treatment and prevention of bleeding in patients of all age groups with haemophilia A (an inherited bleeding disorder caused by lack of factor VIII).

ADVATE is prepared without the addition of any human- or animal-derived protein in the entire manufacturing process.

2. What you need to know before you use ADVATE

Do not use ADVATE
- if you are allergic to octocog alfa or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you are allergic to mouse or hamster proteins

If you are unsure about this, ask your doctor.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using ADVATE. You should tell your doctor if you have been previously treated with Factor VIII products, especially if you developed inhibitors, since there might be a higher risk that it happens again. Inhibitors are blocking antibodies against factor VIII that reduce the efficacy

ФАРМАГЕЙТ
Ідентифікаційний код 38004200

of ADVATE to prevent or control bleeding. Development of inhibitors is a known complication in the treatment of haemophilia A. If your bleeding is not controlled with ADVATE, tell your doctor immediately.

There is a rare risk that you may experience an anaphylactic reaction (a severe, sudden allergic reaction) to ADVATE. You should be aware of the early signs of allergic reactions such as rash, hives, wheals, generalised itching, swelling of lips and tongue, difficulty in breathing, wheezing, tightness in the chest, general feeling of being unwell, and dizziness. These symptoms can constitute an early symptom of an anaphylactic shock, manifestations of which may additionally include extreme dizziness, loss of consciousness, and extreme difficulty in breathing.
If any of these symptoms occur, stop the injection immediately and contact your doctor. Severe symptoms, including difficulty in breathing and (near) fainting, require prompt emergency treatment.

Patients developing Factor VIII inhibitors
If your plasma Factor VIII fails to reach expected levels with ADVATE, or if bleeding is not adequately controlled, it could be due to the development of Factor VIII inhibitors. This will be checked by your doctor. You might need a higher dose of ADVATE or even a different product to control bleedings. Do not increase the total dose of ADVATE to control your bleeding without consulting your doctor.

Children and adolescents
The listed warnings and precautions apply to both adults and children (from 0 to 18 years of age).

Other medicines and ADVATE
Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

Driving and using machines
ADVATE has no influence on your ability to drive or to use machines.

ADVATE contains sodium
This medicine contains 0.45 mmol sodium (10 mg) per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

3. How to use ADVATE

Treatment with ADVATE will be started by a doctor who is experienced in the care of patients with haemophilia A.

Your doctor will calculate your dose of ADVATE (in international units or IU) depending on your condition and body weight, and on whether it is used for prevention or treatment of bleeding. The frequency of administration will depend on how well ADVATE is working for you. Usually, the replacement therapy with ADVATE is a life-long treatment.

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

<u>Prevention of bleeding</u>
The usual dose of octocog alfa is 20 to 40 IU per kg body weight, administered every 2 to 3 days. However, in some cases, especially in younger patients, more frequent injections or higher doses may be necessary.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м.Київ * «ФАРМАГЕЙТ» ідентифікаційний код 38004200

Treatment of bleeding
The dose of octocog alfa is calculated depending on your body weight and the factor VIII levels to be achieved. The target factor VIII levels will depend on the severity and location of the bleeding.

Dose (IU) = body weight (kg) x desired Factor VIII rise (% of normal) x 0.5

If you have the impression that the effect of ADVATE is insufficient, talk to your doctor.
Your doctor will perform appropriate laboratory tests to make sure that you have adequate Factor VIII levels. This is particularly important if you are having major surgery.

Use in children and adolescents (from 0 to 18 years of age)
For the treatment of bleeding the dosing in children does not differ from adult patients. For the prevention of bleeding in children under the age of 6, doses of 20 to 50 IU per kg body weight 3 to 4 times weekly are recommended. The administration of ADVATE in children (intravenously) does not differ from the administration in adults. A central venous access device (CVAD) may become necessary to allow frequent infusions of factor VIII products.

How ADVATE is given
ADVATE is usually injected into a vein (intravenously) by your doctor or nurse. You or someone else might also administer ADVATE as an injection, but only after receiving adequate training. Detailed instructions for self-administration are given at the end of this package leaflet.

If you use more ADVATE than you should
Always take ADVATE exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor if you are not sure. If you inject more ADVATE than recommended, tell your doctor as soon as possible.

If you forget to use ADVATE
Do not inject a double dose to make up for a forgotten dose. Proceed with the next injection as scheduled and continue as advised by your doctor.

If you stop using ADVATE
Do not stop using ADVATE without consulting your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

If **severe, sudden allergic reactions** (anaphylactic) occur, the injection **must be stopped immediately**. You must **contact your doctor immediately** if you have any of the following early symptoms of allergic reactions:

- rash, hives, wheals, generalised itching,
- swelling of lips and tongue,
- difficulty in breathing, wheezing, tightness in the chest,
- general feeling of being unwell,
- dizziness and loss of consciousness.

Severe symptoms, including difficulty in breathing and (nearly) fainting, require prompt emergency treatment.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
Factor VIII inhibitors, headache and fever.

м. Київ * Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» ідентифікаційний код 38004200

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
dizziness, flu, fainting, abnormal heartbeat, red itchy bumps on the skin, chest discomfort, injection site bruise, injection site reaction, itching, increased sweating, unusual taste in the mouth, hot flushes, migraines, memory impairment, chills, diarrhoea, nausea, vomiting, shortness of breath, sore throat, infection of the lymphatic vessels, whitening of skin, eye inflammation, rashes, excessive sweating, foot and leg swelling, reduced percentage of red blood cells, increase in a type of white blood cells (monocytes), and pain in the upper abdomen or lower chest.

Related to surgery
catheter-related infection, decreased red cell blood count, swelling of limbs and joints, prolonged bleeding after drain removal, decreased Factor VIII level and post-operative bruise.

Related to central venous access devices (CVAD)
catheter-related infection, systemic infection and local blood clot at the catheter site.

Side effects with unknown frequency (frequency cannot be estimated from the available data)
potentially life-threatening reactions (anaphylaxis) and other allergic reactions (hypersensitivity), general disorders (tiredness, lack of energy).

Additional side effects in children
Other than the development of inhibitors in previously untreated paediatric patients (PUPs), and catheter-related complications, no age-specific differences in side effects were noted in the clinical studies.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store ADVATE

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Do not freeze.

During the shelf life the powder vial may be kept at room temperature (up to 25 °C) for a single period not exceeding 6 months. In this case, this medicine expires at the end of this 6 month period or the expiration date printed on the product vial, whichever is earlier. Please record the end of the 6 months storage at room temperature on the product carton. The product may not be returned to refrigerated storage after storage at room temperature.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

This product is for single use only. Discard any unused solution appropriately.

Use the product immediately once the powder is completely dissolved.

Do not refrigerate the solution after preparation.

Do not throw away any medicines via waste water or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м.Київ
«ФАРМАГЕЙТ»
Ідентифікаційний код 38004200

6. Contents of the pack and other information

What ADVATE contains
- The active substance is octocog alfa (human coagulation Factor VIII produced by recombinant DNA technology). Each powder vial contains nominally 250, 500, 1000, 1500, 2000, or 3000 IU octocog alfa.
- The other ingredients are mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, and glutathione (reduced).

Solvent vial: 5 ml sterilised water for injections

What ADVATE looks like and contents of the pack
ADVATE is a white to off-white friable powder. After reconstitution, the solution is clear, colourless and free from foreign particles.
Each pack also contains a device for reconstitution (BAXJECT II).

Marketing Authorisation Holder
Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna

Manufacturers
Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

България
Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Česká republika
Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Danmark
Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Deutschland
Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Lietuva
UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Luxembourg/Luxemburg
Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Magyarország
Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Malta
Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland
Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м.Київ
«ФАРМАГЕЙТ»
Ідентифікаційний код 38004200

Eesti
OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα
Baxter (Hellas) Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España
Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France
Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska
Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland
Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland
Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia
Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος
Baxter (Hellas) Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija
SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Norge
Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich
Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska
Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal
Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România
FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija
Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika
Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland
Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige
Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom
Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
http://www.ema.europa.eu/

Instructions for preparation and administration

Aseptic technique is required during preparation of the solution and administration.

Use only the sterilised water for injections and the reconstitution device for preparation of the solution that are provided with each package of ADVATE. ADVATE must not be mixed with other medicinal products or solvents.

It is strongly recommended that every time ADVATE is administered, the name and batch number of the product are recorded.

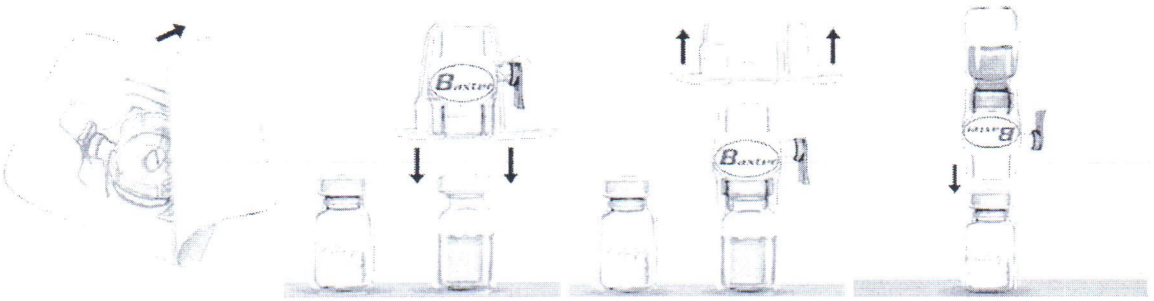
Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200 Київ Україна

Instructions for reconstitution

- Do not use after the expiry date stated on the labels and carton.
- Do not use if the BAXJECT II device, its sterile barrier system or its packaging is damaged or shows any sign of deterioration as indicated by the symbol: .
- Do not refrigerate the solution after preparation.

1. If the product is still stored in a refrigerator, take both the ADVATE powder and solvent vials from the refrigerator and let them reach room temperature (between 15 °C and 25 °C).
2. Wash your hands thoroughly using soap and warm water.
3. Remove caps from powder and solvent vials.
4. Cleanse stoppers with alcohol swabs. Place the vials on a flat clean surface.
5. Open the package of BAXJECT II device by peeling away the paper lid without touching the inside (Fig. a). Do not remove the device from the package. Do not use if the BAXJECT II device, its sterile barrier system or its packaging is damaged or shows any sign of deterioration.
6. Turn the package over and insert the clear plastic spike through the solvent stopper. Grip the package at its edge and pull the package off BAXJECT II (Fig. b). Do not remove the blue cap from the BAXJECT II device.
7. For reconstitution only the sterilised water for injections and the reconstitution device provided in the pack should be used. With BAXJECT II attached to the solvent vial, invert the system so that the solvent vial is on top of the device. Insert the white plastic spike through the ADVATE powder stopper. The vacuum will draw the solvent into the ADVATE powder vial (Fig. c).
8. Swirl gently until all material is dissolved. Be sure that the ADVATE powder is completely dissolved, otherwise not all reconstituted solution will pass through the device filter. The product dissolves rapidly (usually in less than 1 minute). After reconstitution the solution should be clear, colourless and free from foreign particles.

Fig. a **Fig. b** **Fig. c**



Instructions for injection

For administration the use of a luer-lock syringe is required.

Important note:

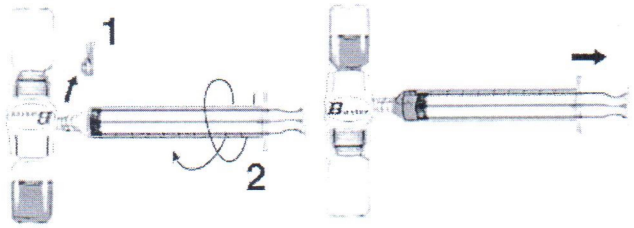
- Do not try to administer the injection unless you have received special training from your doctor or nurse.
- Inspect the prepared solution for particulate matter and discoloration prior to administration (the solution should be clear, colourless and free from foreign particles).
  Do not use ADVATE if the solution is not fully clear or not completely dissolved.

1. Remove the blue cap from BAXJECT II. **Do not draw air into the syringe**. Connect the syringe to BAXJECT II (Fig. d).
2. Invert the system (the vial with the reconstituted solution has to be on top). Draw the reconstituted solution into the syringe by pulling the plunger back slowly (Fig. e).
3. Disconnect the syringe.

ФАРМАГЕЙТ
Ідентифікаційний код 38004200

4. Attach a butterfly needle to the syringe and inject the reconstituted solution into a vein. The solution should be administered slowly, at a rate as determined by the patient's comfort level, not to exceed 10 ml per minute. (See Section 4 "Possible side effects").
5. Discard any unused solution appropriately.

Fig. d **Fig. e**



The following information is intended for healthcare professionals only:

On demand treatment
In case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dl) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery.

The dose and frequency of administration should be adapted to the clinical response in the individual case. Under certain circumstances (e.g. presence of a low-titre inhibitor), doses larger than those calculated using the formula may be necessary.

Degree of haemorrhage/type of surgical procedure	**Factor VIII level required (% or IU/dl)**	**Frequency of doses (hours)/duration of therapy (days)**
Haemorrhage		
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding.	20 – 40	Repeat injections every 12 to 24 hours (8 to 24 hours for patients under the age of 6) for at least 1 day, until the bleeding episode, as indicated by pain, is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma.	30 – 60	Repeat injections every 12 to 24 hours (8 to 24 hours for patients under the age of 6) for 3 – 4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life-threatening haemorrhages.	60 – 100	Repeat injections every 8 to 24 hours (6 to 12 hours for patients under the age of 6) until threat is resolved.

м. Київ * Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200

Degree of haemorrhage/type of surgical procedure	Factor VIII level required (% or IU/dl)	Frequency of doses (hours)/duration of therapy (days)
Surgery		
Minor Including tooth extraction.	30 – 60	Every 24 hours (12 to 24 hours for patients under the age of 6), at least 1 day, until healing is achieved.
Major	80 – 100 (pre- and postoperative)	Repeat injections every 8 to 24 hours (6 to 24 hours for patients under the age of 6) until adequate wound healing, then continue therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl).

м. Київ * Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200

Package leaflet: Information for the user

ADVATE 250 IU powder and solvent for solution for injection
ADVATE 500 IU powder and solvent for solution for injection
ADVATE 1000 IU powder and solvent for solution for injection
ADVATE 1500 IU powder and solvent for solution for injection

Octocog alfa (recombinant human coagulation factor VIII)

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What ADVATE is and what it is used for
2. What you need to know before you use ADVATE
3. How to use ADVATE
4. Possible side effects
5. How to store ADVATE
6. Contents of the pack and other information

1. What ADVATE is and what it is used for

ADVATE contains the active substance octocog alfa, human coagulation factor VIII produced by recombinant DNA technology. Factor VIII is necessary for the blood to form clots and stop bleedings. In patients with haemophilia A (inborn lack of factor VIII), it is missing or not working properly.

ADVATE is used for the treatment and prevention of bleeding in patients of all age groups with haemophilia A (an inherited bleeding disorder caused by lack of factor VIII).

ADVATE is prepared without the addition of any human- or animal-derived protein in the entire manufacturing process.

2. What you need to know before you use ADVATE

Do not use ADVATE
- if you are allergic to octocog alfa or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you are allergic to mouse or hamster proteins

If you are unsure about this, ask your doctor.

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using ADVATE. You should tell your doctor if you have been previously treated with Factor VIII products, especially if you developed inhibitors, since there might be a higher risk that it happens again. Inhibitors are blocking antibodies against factor VIII that reduce the efficacy of ADVATE to prevent or control bleeding. Development of inhibitors is a known complication in the

ФАРМАГЕЙТ
Ідентифікаційний код 38004200

treatment of haemophilia A. If your bleeding is not controlled with ADVATE, tell your doctor immediately.

There is a rare risk that you may experience an anaphylactic reaction (a severe, sudden allergic reaction) to ADVATE. You should be aware of the early signs of allergic reactions such as rash, hives, wheals, generalised itching, swelling of lips and tongue, difficulty in breathing, wheezing, tightness in the chest, general feeling of being unwell, and dizziness. These symptoms can constitute an early symptom of an anaphylactic shock, manifestations of which may additionally include extreme dizziness, loss of consciousness, and extreme difficulty in breathing.
If any of these symptoms occur, stop the injection immediately and contact your doctor. Severe symptoms, including difficulty in breathing and (near) fainting, require prompt emergency treatment.

Patients developing Factor VIII inhibitors
If your plasma Factor VIII fails to reach expected levels with ADVATE, or if bleeding is not adequately controlled, it could be due to the development of Factor VIII inhibitors. This will be checked by your doctor. You might need a higher dose of ADVATE or even a different product to control bleedings. Do not increase the total dose of ADVATE to control your bleeding without consulting your doctor.

Children and adolescents
The listed warnings and precautions apply to both adults and children (from 0 to 18 years of age).

Other medicines and ADVATE
Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

Driving and using machines
ADVATE has no influence on your ability to drive or to use machines.

ADVATE contains sodium
This medicine contains 0.45 mmol sodium (10 mg) per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Misapplication of ADVATE
Misapplication (injection into the artery or outside the vein) should be avoided as mild, short term injection site reactions, such as bruising and redness, may occur.

3. How to use ADVATE

Treatment with ADVATE will be started by a doctor who is experienced in the care of patients with haemophilia A.

Your doctor will calculate your dose of ADVATE (in international units or IU) depending on your condition and body weight, and on whether it is used for prevention or treatment of bleeding. The frequency of administration will depend on how well ADVATE is working for you. Usually, the replacement therapy with ADVATE is a life-long treatment.

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

Prevention of bleeding
The usual dose of octocog alfa is 20 to 40 IU per kg body weight, administered every 2 to 3 days. However, in some cases, especially in younger patients, more frequent injections or higher doses may be necessary.

Treatment of bleeding
The dose of octocog alfa is calculated depending on your body weight and the factor VIII levels to be achieved. The target factor VIII levels will depend on the severity and location of the bleeding.

Dose (IU) = body weight (kg) x desired Factor VIII rise (% of normal) x 0.5

If you have the impression that the effect of ADVATE is insufficient, talk to your doctor.
Your doctor will perform appropriate laboratory tests to make sure that you have adequate Factor VIII levels. This is particularly important if you are having major surgery.

Use in children and adolescents (from 0 to 18 years of age)
For the treatment of bleeding the dosing in children does not differ from adult patients. For the prevention of bleeding in children under the age of 6, doses of 20 to 50 IU per kg body weight 3 to 4 times weekly are recommended. The administration of ADVATE in children (intravenously) does not differ from the administration in adults. A central venous access device (CVAD) may become necessary to allow frequent infusions of factor VIII products. This presentation is available with 5 ml solvent and 2 ml solvent. However, for the 2 ml presentation there is no documentation available in children below 2 years of age.

Due to the decrease in injection volume for ADVATE reconstituted in 2 ml, the time to react to hypersensitivity reactions during an injection is further reduced. Therefore, caution is advised during injection of ADVATE reconstituted in 2 ml, especially in children.

How ADVATE is given
ADVATE is usually injected into a vein (intravenously) by your doctor or nurse. You or someone else might also administer ADVATE as an injection, but only after receiving adequate training. Detailed instructions for self-administration are given at the end of this package leaflet.

If you use more ADVATE than you should
Always take ADVATE exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor if you are not sure. If you inject more ADVATE than recommended, tell your doctor as soon as possible.

If you forget to use ADVATE
Do not inject a double dose to make up for a forgotten dose. Proceed with the next injection as scheduled and continue as advised by your doctor.

If you stop using ADVATE
Do not stop using ADVATE without consulting your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

If **severe, sudden allergic reactions** (anaphylactic) occur, the injection **must be stopped immediately**. You must **contact your doctor immediately** if you have any of the following early symptoms of allergic reactions:
- rash, hives, wheals, generalised itching,
- swelling of lips and tongue,
- difficulty in breathing, wheezing, tightness in the chest,

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * «ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 36004200

- general feeling of being unwell,
- dizziness and loss of consciousness.

Severe symptoms, including difficulty in breathing and (nearly) fainting, require prompt emergency treatment.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
Factor VIII inhibitors, headache and fever.

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
dizziness, flu, fainting, abnormal heartbeat, red itchy bumps on the skin, chest discomfort, injection site bruise, injection site reaction, itching, increased sweating, unusual taste in the mouth, hot flushes, migraines, memory impairment, chills, diarrhoea, nausea, vomiting, shortness of breath, sore throat, infection of the lymphatic vessels, whitening of skin, eye inflammation, rashes, excessive sweating, foot and leg swelling, reduced percentage of red blood cells, increase in a type of white blood cells (monocytes), and pain in the upper abdomen or lower chest.

Related to surgery
catheter-related infection, decreased red cell blood count, swelling of limbs and joints, prolonged bleeding after drain removal, decreased Factor VIII level and post-operative bruise.

Related to central venous access devices (CVAD)
catheter-related infection, systemic infection and local blood clot at the catheter site.

Side effects with unknown frequency (frequency cannot be estimated from the available data)
potentially life-threatening reactions (anaphylaxis) and other allergic reactions (hypersensitivity), general disorders (tiredness, lack of energy).

Additional side effects in children
Other than the development of inhibitors in previously untreated paediatric patients (PUPs), and catheter-related complications, no age-specific differences in side effects were noted in the clinical studies.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store ADVATE

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Do not freeze.

During the shelf life the powder vial may be kept at room temperature (up to 25 °C) for a single period not exceeding 6 months. In this case, this medicine expires at the end of this 6 month period or the expiration date printed on the product vial, whichever is earlier. Please record the end of the 6 months storage at room temperature on the product carton. The product may not be returned to refrigerated storage after storage at room temperature.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

ФАРМАГЕЙТ
Ідентифікаційний код 38004200

This product is for single use only. Discard any unused solution appropriately.

Use the product immediately once the powder is completely dissolved.

Do not refrigerate the solution after preparation.

Do not throw away any medicines via waste water or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What ADVATE contains
- The active substance is octocog alfa (human coagulation Factor VIII produced by recombinant DNA technology). Each powder vial contains nominally 250, 500, 1000, or 1500 IU octocog alfa.
- The other ingredients are mannitol, sodium chloride, histidine, trehalose, calcium chloride, trometamol, polysorbate 80, and glutathione (reduced).

Solvent vial: 2 ml sterilised water for injections

What ADVATE looks like and contents of the pack
ADVATE is a white to off-white friable powder. After reconstitution, the solution is clear, colourless and free from foreign particles.
Each pack also contains a device for reconstitution (BAXJECT II).

Marketing Authorisation Holder
Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna

Manufacturers
Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

България
Бакстер България ЕООД
тел.: +359 2 9808482

Česká republika
Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Lietuva
UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

Luxembourg/Luxemburg
Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Magyarország
Baxter Hungary Kft.
Tel.: +36 1 202 1980

Danmark
Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Deutschland
Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti
OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα
Baxter (Hellas) Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

España
Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France
Baxalta France S.A.S.
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska
Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland
Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland
Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia
Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος
Baxter (Hellas) Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 28 80 000

Latvija
SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Malta
Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland
Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge
Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich
Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43 1 20100-0

Polska
Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal
Baxalta Portugal, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 122 03 00

România
FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40 21 321 16 40

Slovenija
Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika
Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3210 1150

Suomi/Finland
Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige
Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom
Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
http://www.ema.europa.eu/

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м.Київ
«ФАРМАГЕЙТ»
Ідентифікаційний код 38004200

Instructions for preparation and administration

Aseptic technique is required during preparation of the solution and administration.

Use only the sterilised water for injections and the reconstitution device for preparation of the solution that are provided with each package of ADVATE. ADVATE must not be mixed with other medicinal products or solvents.

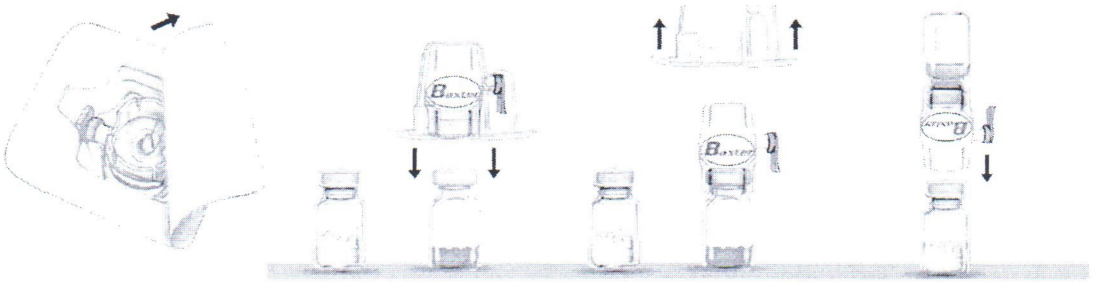
It is strongly recommended that every time ADVATE is administered, the name and batch number of the product are recorded.

Instructions for reconstitution

- Do not use after the expiry date stated on the labels and carton.
- Do not use if the BAXJECT II device, its sterile barrier system or its packaging is damaged or shows any sign of deterioration as indicated by the symbol: .
- Do not refrigerate the solution after preparation.

1. If the product is still stored in a refrigerator, take both the ADVATE powder and solvent vials from the refrigerator and let them reach room temperature (between 15 °C and 25 °C).
2. Wash your hands thoroughly using soap and warm water.
3. Remove caps from powder and solvent vials.
4. Cleanse stoppers with alcohol swabs. Place the vials on a flat clean surface.
5. Open the package of BAXJECT II device by peeling away the paper lid without touching the inside (Fig. a). Do not remove the device from the package. Do not use if the BAXJECT II device, its sterile barrier system or its packaging is damaged or shows any sign of deterioration.
6. Turn the package over and insert the clear plastic spike through the solvent stopper. Grip the package at its edge and pull the package off BAXJECT II (Fig. b). Do not remove the blue cap from the BAXJECT II device.
7. For reconstitution only the sterilised water for injections and the reconstitution device provided in the pack should be used. With BAXJECT II attached to the solvent vial, invert the system so that the solvent vial is on top of the device. Insert the white plastic spike through the ADVATE powder stopper. The vacuum will draw the solvent into the ADVATE powder vial (Fig. c).
8. Swirl gently until all material is dissolved. Be sure that the ADVATE powder is completely dissolved, otherwise not all reconstituted solution will pass through the device filter. The product dissolves rapidly (usually in less than 1 minute). After reconstitution the solution should be clear, colourless and free from foreign particles.

Fig. a **Fig. b** **Fig. c**



Instructions for injection

For administration the use of a luer-lock syringe is required.

Important note:

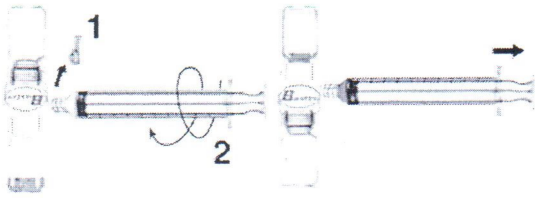
- Do not try to administer the injection unless you have received special training from your doctor or nurse.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200

- Inspect the prepared solution for particulate matter and discoloration prior to administration (the solution should be clear, colourless and free from foreign particles).
  Do not use ADVATE if the solution is not fully clear or not completely dissolved.

1. Remove the blue cap from BAXJECT II. **Do not draw air into the syringe**. Connect the syringe to BAXJECT II (Fig. d).
2. Invert the system (the vial with the reconstituted solution has to be on top). Draw the reconstituted solution into the syringe by pulling the plunger back slowly (Fig. e).
3. Disconnect the syringe.
4. Attach a butterfly needle to the syringe and inject the reconstituted solution into a vein. The solution should be administered slowly, at a rate as determined by the patient's comfort level, not to exceed 10 ml per minute. (See Section 4 "Possible side effects").
5. Discard any unused solution appropriately.

Fig. d **Fig. e**



The following information is intended for healthcare professionals only:

On demand treatment
In case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dl) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery.

The dose and frequency of administration should be adapted to the clinical response in the individual case. Under certain circumstances (e.g. presence of a low-titre inhibitor), doses larger than those calculated using the formula may be necessary.

Degree of haemorrhage/type of surgical procedure	**Factor VIII level required (% or IU/dl)**	**Frequency of doses (hours)/duration of therapy (days)**
Haemorrhage		
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding.	20 – 40	Repeat injections every 12 to 24 hours (8 to 24 hours for patients under the age of 6) for at least 1 day, until the bleeding episode, as indicated by pain, is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma.	30 – 60	Repeat injections every 12 to 24 hours (8 to 24 hours for patients under the age of 6) for 3 – 4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life-threatening haemorrhages.	60 – 100	Repeat injections every 8 to 24 hours (6 to 12 hours for patients under the age of 6) until threat is resolved.

Surgery		
Minor Including tooth extraction.	30 – 60	Every 24 hours (12 to 24 hours for patients under the age of 6), at least 1 day, until healing is achieved.
Major	80 – 100 (pre- and postoperative)	Repeat injections every 8 to 24 hours (6 to 24 hours for patients under the age of 6) until adequate wound healing, then continue therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl).

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ * УКРАЇНА * КИЇВ * «ФАРМАГЕЙТ» ідентифікаційний код 38004200

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

АДВЕЙТ 500 ОД мл порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожен флакон містить приблизно 500 МО фактору коагуляції крові людини VIII (р ДНК), октоког альфа. АДВЕЙТ містить приблизно 100 МО/мл фактору коагуляції крові людини VIII (р ДНК), октоког альфа після розведення.

Ефективність визначається за допомогою тесту хромогенний аналіз за Європейською Фармакопеєю. Питома активність АДВЕЙТ становить приблизно 4,000-10,000 ОД/ мг білку. Октоког альфа (фактор коагуляції крові людини VIII (р ДНК) це очищений білок, що складається з 2332 амінокислот. Виробляється за допомогою технології рекомбінантної ДНК в клітинах (CHO) яєчників китайського хом'ячка. Готують без додавання будь-якого (екзогенного) білка людини або білка тваринного походження в процесі очищення культури клітин або кінцевогосполучення..

Допоміжні речовини з відомим ефектом:
0.45 ммоль натрію (10 мг) на флакон

Для повного переліку допоміжних речовин дивитись пункт 6.1

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Порошок: Від білого до білуватого кольору пухкий порошок.
Розчинник: Прозора та безбарвна рідина.

4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

4.1 Показання до застосування

Лікування і профілактика кровотеч у пацієнтів з Гемофілією А (вродженого дефіциту Фактора VIII). АДВЕЙТ показаний всім віковим групам.

4.2 Спосіб застосування та дози

Лікування слід починати під наглядом лікаря, який має досвід в лікуванні гемофілії за наявності реанімаційних умов для негайної допомоги при анафілаксії.

Дозування
Дозування і тривалість замісної терапії залежить від серйозності дефіциту фактору VIII , місця і масштабів кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта.

Кількість одиниць Фактора VIII, що вводиться, виражається в міжнародних одиницях (МО), які пов'язані з поточним стандартом ВООЗ для препаратів Фактора VIII. Активність Фактора VIII в плазмі виражається або у відсотках (по відношенню до нормальної людської плазми), або в МО (по відношенню до міжнародного стандарту Фактора VIII в плазмі).
Одна міжнародна одиниця (МО) активності Фактора VIII еквівалентна кількості Фактора VIII в одному мл нормальної людської плазми.

Лікування при необхідності
Розрахунок необхідної дози фактора VIII базується на емпіричних результатах що 1 МО фактора VIII на кілограм маси тіла підвищує активність фактора VIII на 2 МО/дециліт плазми. Необхідна доза визначається за формулою:

Київ * Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАЦЕНТ» Ідентифікаційний код 38004200

Кількість введених одиниць (МО) = маса тіла х очікуване зростання фактора VIII(%) х0.5

У разі наступних геморагічних випадків, фактор VIII активності не повинен опускатися нижче певного рівня активності плазми (у % від нормальних або МО/децилітр) у відповідному періоді. Наступна таблиця 1 може використовуватися в якості орієнтиру у випадках кровотеч і при хірургічних утручаннях.

Таблиця 1 Схема дозування у випадках кровотеч і при хірургічних утручаннях

Ступінь кровотечі/тип хірургічного втручання	**Потрібна пікова активність Фактора VIII в крові після інфузії (% або МО/децилітр)**	**Частота дозування (годин)/тривалість терапії (в днях)**
Ранній гемартроз, м'язова кровотеча або кровотеча в ротовій порожнині.	20 - 40	Повторюйте ін'єкції кожні 12-24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом щонайменше 1 дня, поки не припиниться кровотечаабо не буде досягнуто загоювання.
Підвищений гемартроз, м'язова кровотеча або гематома.	30 - 60	Повторюйте ін'єкції кожні 12-24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом 3 - 4 днів або більше, поки не будуть усунені біль чи недієздатність.
Загрозлива для життя кровотеча.	60 - 100	Повторюйте ін'єкції кожні 8-24 години (від 8 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років), поки не буде усунена загроза для життя.
Хірургічне втручання		
Незначне В тому числі видалення зубів	30 - 60	Кожні 24 години (від 12 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) протягом не менше 1 доби, поки не буде досягнуто загоювання.
Значне	80 - 100 (перед операцією і після операції)	Повторюйте ін'єкції кожні 8-24 години (від 6 до 24 годин пацієнтам віком до 6 років) до адекватного загоювання, далі продовжуйте терапі. Щонайменше протягом 7 днів для підтримки активності фактору VIII від 30% до 60% (МО/децилітр)

Доза і частота введення повинні бути підібрані відповідно до клінічної ситуації в кожному конкретному випадку. При певних обставинах (наприклад, наявність інгібітору з низьким титром), може виявитися необхідним збільшення дози, ніж розраховано за формулою.

Під час курсу лікування, доречно визначити рівні плазми фактора VIII рекомендується контролювати введення дози і частоту повторних ін'єкцій. Ретельний контроль замісної терапії особливо важливий у випадках масштабної хірургічної операції. Окремі пацієнти можуть відрізнятися реакцією до фактора VIII, досягаючи різних рівнів відновлення *in vivo* і виявляють різні періоди напіврозпаду.

Профілактика

«ФАРМАГЕЙТ»
Ідентифікаційний код 38004200

Протягом тривалого терміну профілактики кровотеч у пацієнтів з гемофілією А, звичайні дози від 20 до 40 МО фактора VIII на кілограм маси тіла з інтервалом від 2 до 3 днів.

Застосування в педіатрії

Застереження та заходи безпеки для дітей (0 до 18 років) не відрізняються від таких для дорослих. У пацієнтів у віці до 6 років, дози від 20 до 50 МО фактора VIII на кілограм маси тіла від 3 до 4 разів на тиждень для профілактики.

Спосіб застосування

АДВЕЙТ слід вводити внутрішньовенно. У випадках введення працівником не медичної сфери особливих навичок не потребується.

Швидкість введення повинна бути контрольованою для забезпечення комфорту пацієнта, максимум 10мл/хв.

Після розведення, розчин чистий, прозорий, вільний від сторонніх домішок і має pH від 6.7 до 7.3.

Інструкції по розведенню лікарського засобу перед застосуванням дивитись в розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, з перелічених в розділі 6.1 або до до білків мишей та хом'яків.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при використанні

Гіперчутливість

У деяких випадках при введенні АДВЕЙТ виникали тяжкі алергічні реакції включаючи анафілаксію. Препарат містить невелику кількість білка мишей і хом'яків. Якщо виникли симптоми гіперчутливості, пацієнтам слід негайно припинити застосування препарату і звернутися до свого лікаря. Пацієнти повинні бути проінформовані про ранні ознаки реакції гіперчутливості, такі як кропив'янка, генералізована кропив'янка, стиснення в області грудної клітини, задишка, гіпотонія і анафілаксія.

У випадках шоку потрібно розпочати загальні протишокові заходи.

Інгібітори

Утворення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) до Фактора VIII є відомим ускладненням при лікуванні хворих гемофілією А. Цими інгібіторами зазвичай є імуноглобуліни IgG, спрямовані проти прокоагуляційної активності Фактора VIII, які виражаються в одиницях Бетезда на мл плазми з використанням модифікованого аналізу. У пацієнтів з розвитком інгібіторів до Фактора VIII, умови можуть проявитися у вигляді недостатньої клінічної реакції. В таких випадках рекомендується звертатися до спеціалізованих центрів гемофілії. Ризик розвитку інгібіторів знаходиться у певному зв'язку з масштабом впливу Фактора VIII, при цьому він максимальний у перші 20 днів впливу, та іншими генетичними і екологічними факторами. У рідкісних випадках інгібітори можуть розвиватися після спливання перших 100 днів лікування.

Спостерігалися випадки рецидиву інгібітору (з низьким титром) після переходу з одного препарату рекомбінантного Фактора VIII на інший у пацієнтів, що раніше проходили лікування, протягом більше ніж 100 днів лікування, у яких в анамнезі спостерігався розвиток інгібітору.Тому потрібно вести ретельне спостереження за пацієнтами на предмет розвитку інгібіторів після зміни продукту.

«ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200

Загалом необхідно вести ретельне спостереження за пацієнтами, які проходять лікування рекомбінантним Фактором згортання крові VIII, на предмет розвитку інгібіторів шляхом проведення відповідних клінічних спостережень і лабораторних аналізів. Якщо очікувані рівні активності фактора VIII в плазмі не досягаються або ж кровотеча не контролюється відповідною дозою, потрібно виконати тест на присутність фактора VIII. У пацієнтів з високим рівнем інгібітора, замісна терапія фактора VIII може бути неефективною, тому потрібно розглянути інші можливі методи лікування. Курація таких пацієнтів повинна здійснюватись лікарями з досвідом у догляді за пацієнтами з гемофілією та інгібіторами фактора VIII.

Ускладнення пов'язанні з катетеризацією

Якщо необхідний центральний венозний пристрій (CVAD), присутній ризик виникнення CVAD-пов'язаного ускладнення включаючи місцеві інфекції, бактеріемію і тромбоз в місці катетеризації.

Фактори, що пов'язані з допоміжними речовинами

Після розведення лікарського засобу що містить 0.45 ммоль натрію (10 мг) на флакон. Це варто враховувати пацієнтам, що перебувають на контрольованій натрієвій дієті.

В інтересах пацієнтів рекомендується по можливості при кожному введенні препарату АДВЕЙТ записувати назву і номер серії (партії) препарату для того щоб підтримувати зв'язок між пацієнтом і партією лікарського засобу

Застосування в педіатрії:

Застереження та заходи безпеки для дітей не відрізняються від таких для дорослих.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Дослідження щодо взаємодії з АДВЕЙТ не проводилися.

4.6 Застосування у період вагітності та годування груддю

Вивчення впливу Фактору VIII на репродуктивність лабораторних тварин не проводилось. Виходячи з низької частоти захворювання жінок гемофілією А, відсутній досвід стосовно використання Фактора VIII під час вагітності і годування груддю. Тому Фактор VIII слід використовувати під час вагітності і годування груддю лише, якщо є чіткі показання.

4.7 Вплив на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами

АДВЕЙТ не впливає на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

4.8 Побічні реакції

Резюме з безпеки

Клінічні дослідження з АДВЕЙТ включає 418 досліджень одного застосування АДВЕЙТ в загальному обсязі 93 побічних реакцій.Небажані побічні реакції, що виникають з частою періодичністю, викликали розвиток нейтралізуючих антитіл до фактора VIII (інгібіторів), головний біль і лихоманку.

Гіперчутливість або алергічні реакції (що можуть включати набряк Квінке, зуд і почервоніння в місці інфузії, озноб, почервоніння, генералізовану кропив'янку, головний біль, кропив'янку, гіпотензію, летаргію, нудоту, неспокій, тахікардію, важкість у грудях, блювання, хрипи) спостерігалися рідко і деякі випадки можуть прогресувати до гострої анафілаксії (включаючи шок).

Розвиток антитіл до білка миші або хом'ячка можуть спостерігатися супутні реакції гіперчутливості.

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» Україна м.Київ
Ідентифікаційний код 38004200

У пацієнтів з гемофілією А можуть розвинутисянейтралізуючі антитіла (інгібітори) фактора VIII. Якщо виникають такі інгібітори, то стан не буде проявляти достатньої клінічної реакції. У таких випадках рекомендується зв'язатись із спеціалізованим центро гемофілії.

Дані щодо побічних реакцій в таблиці

У наступній таблиці 2 перелічені побічні реакції, які спостерігалися у спонтанних звітах при проведенні клінічних досліджень. Згідно частоти в групах побічні реакції визначені в порядку зниження серйозності клінічного прояву за класифікацією систем органів MedDRA.

Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції поділяються на дуже часті (≥1/10); часті (≥1/100 до <1/10); нечасті (≥1/1000 до <1/100); поодинокі (≥1/10000 до <1/1000) і рідкісні (<1/10000), невідомі (не може бути оцінена за наявними даними) В межах кожної групи частоти угруповання, небажані ефекти представлені в порядку зменшення важкості.

Таблиця 2 Частота побічних реакції у клінічних дослідженнях та формах спонтанних звітів

Клас системи органів MedDRA	**Побічна реакція**	**Частота[a]**
Інфекції і зараження паразитами	Грип	нечасті
	Ларингіт	нечасті
Розлади кровоносної і лімфатичної системи	Пригнічення Фактору VIII[c]	часті
	Лімфангіт	нечасті
Розлади імунної системи	Анафілактичні реакції	невідомо
	Гіперчутливість[c]	невідомо
Розлади нервової системи	Головний біль	часті
	Запаморочення	нечасті
	Втрата свідомості	нечасті
	Синкопа	нечасті
	Тремор	нечасті
	Мігрень	нечасті
	Дисгевзія	нечасті
Розлади органів зору	Запалення очей	нечасті
Серцеві розлади	Прискорення серцебиття	нечасті
Судинні розлади	Гематоми	нечасті
	Гіперемія обличчя	нечасті
	Блідість	нечасті
Розлади дихання, грудної клітини і медіастинальні розлади	Диспное	нечасті
Шлунково-кишкові розлади	Діарея	нечасті
	Біль в животі	нечасті
	Нудота	нечасті
	Блювання	нечасті
Ураження шкіри і підшкірної тканини	Свербіж	нечасті
	Висип	нечасті
	Гіпергідроз	нечасті
	Кропив'янка	нечасті
Загальні розлади та ураження місця введення	Лихоманка	часті
	Периферичний набряк	нечасті
	Біль у грудях	нечасті
	Дискомфорт в області грудей	нечасті

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200

Таблиця 2 Частота побічних реакції у клінічних дослідженнях та формах спонтанних звітів		
Клас системи органів MedDRA	**Побічна реакція**	**Частота[a]**
	Озноб	нечасті
	Нездужання	нечасті
	Судинна гематома в місці введення	нечасті
	Втома	невідомо
	Реакція в місці введення	невідомо
	Дискомфорт	невідомо
Аналізи	Збільшення кількості моноцитів	нечасті
	Зниження[b] рівня коагуляції фактора VIII	нечасті
	Зниження показника гематокриту	нечасті
	Аномальні результати лабораторних аналізів	нечасті
Травми, отруєння та ускладнення при проведенні процедури	Післяпроцедурні ускладнення	нечасті
	Післяпроцедурні геморагії	нечасті
	Сторонні реакції під час процедури	нечасті

a) Розраховано на основі загальної кількості хворих, які отримували АДВЕЙТ (418).
b) Несподіване зниження рівня фактора VIII згортання крові відбулося у одного пацієнта під час безперервної інфузії АДВЕЙТ після операційного втручання. (після 10-14 днів). Був підтримуючий гемостаз весь час у цьому періоді і рівні фактора VIII плазми і швидкість кліренсу повернулися на відповідні значення на 15 день після операції. Аналіз інгібітора Фактору VIII виконаний після завершення безперервної інфузії і по закінченню дослідження були негативними.
c) Побічні реакції описані у розділі нижче.

Опис окремих побічних реакцій

Розвиток інгібітора

Про розвиток інгібітора у пацієнтів, що попередньо лікувались і ті, що не отримували лікування повідомлялось. Для детальної інформації дивись пункт 5.1 (Фармакологічні властивості) і 4.4 (Особливі застереження і протипоказання до застосування)

Небажані побічні реакції до залишків від виробничого процесу

229 пацієнтів, що проходили лікування були оцінені на наявність антитіл до білкових клітин Китайського хом'ячка (CHO), 3 з яких показали статично значущу тенденцію в титрах, 4 відображають стійкі піки або перехідний піковий потенціал і один пацієнт мав одночасно обидва показники, але жодних клінічних симптомів. З 229 пацієнтів, які були перевірені на антитіла до мишачих IgG, 10 показали статично значущу тенденцію до зростання, 2 продемонстрували стійкий пік або перехідний піковий потенціал і один пацієнт мав одночасно обидва показники. Чотири із цих пацієнтів повідомили про окремі випадки кропив'янки, зуд, висипи і дещо підвищену кількість еозинофілів приповторних застосуваннях досліджуваного продукту.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200

Гіперчутливість

Алергічний тип реакцій включає анафілаксію і проявляється запамороченням, парастезіями, висипом, почервонінням, набряком обличчя, свербежом.

Діти

Окрім утворення інгібіторів у дітей, що раніше не отримували лікування, та ускладнення пов'язані з катетеризацією, відсутні вікові відмінності в побічних реакціях, які були відзначені в клінічних дослідженнях.

Повідомлення про побічні реакції

Звітність про можливі побічні реакції після введення лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє продовжувати моніторинг балансу користі/ризику лікарського засобу. Фахівці Охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які можливі побічні реакції через національну систему звітності перераховані в Додатку V.

4.9 Передозування

Відсутні симптоми передозування рекомбінантним фактором коагуляції VIII.

5 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: антигеморагічні засоби: фактори згортання крові VIII. Код АТХ: B02BD02.

Фактор VIII/Фактора Віллебранда складається з двох молекул (Фактора VIII і Фактора Віллебранда) з різними фізіологічними функціями. АДВЕЙТ містить рекомбінантний Фактор VIII згортання (октоког альфа), глікопротеїн, що біологічно еквівалентний глікопротеїну фактора VIII в людській плазмі.

Октоког альфа це глікопротеїн, що складається з 2332 амінокислот з приблизною молекулярною масою 280кДа. При інфузійному введенні хворому на гемофілію Фактор VIII зв'язується з Фактором Віллебранда у системі кровообігу пацієнта. Активований Фактор VIII діє як кофактор для активованого Фактора IX, прискорюючи перетворення Фактора X на активований Фактор X. Активований Фактор X перетворює протромбін у тромбін. Після цього тромбін перетворює фіброген на фібрин, і формується фібриновий згусток. Гемофілія А – це пов'язаний зі статтю спадковий розлад згортання крові через знижені рівні активності Фактора VIII, що спричиняє профузні кровотечі у суглобах, м'язах або внутрішніх органах, які виникають спонтанно або в результаті випадкової або хірургічної травми. Рівні Фактора VIII в плазмі збільшуються за допомогою замісної терапії, завдяки якій тимчасово корегується дефіцит Фактора і схильність до кровотечі.

Розвиток Інгібітора

Імуногенність АДВЕЙТу оцінювалася у пацієнтів що раніше отримували лікування. В ході клінічних випробувань з АДВЕЙТ у 233 дітей і дорослих пацієнтів [діти (віком 0-16 років) і дорослі (віком старше 16)] з діагнозом важкої гемофілії А (фактор VIII<1%) з попереднім застосуванням концентрацій фактору VIII≥150 днів для дорослих і дітей старшого віку і ≥50 днів для дітей <6 років, один пацієнт проявив низький титр інгібітора (2.4 ОД в модифікованому аналізі Бетезда) після 26 днів прийому АДВЕЙТ. Наступні випробування інгібітору у цього пацієнта після виходу з дослідження були негативними. У всіх дослідженнях, середній вплив АДВЕЙТ був 97.0 дні прийому препарату(діапазон від 1 до 709) для пацієнтів, які раніше отримували лікування. Загальна частота розвитку будь-якого інгібітора фактора VIII (низький чи високий) складає 0.4 % (1 з 233).

По завершенні неконтрольованого дослідження 060103, 16 із 45 (35.6%) пацієнтів раніше які не лікувалися з важкою гемофілію А (ФVIII <1%) щонайменше 25 ОД до ФVIII розвиває

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕНТ» Ідентифікаційний код 38004200

інгібітори ФVIII: 7 (15.6%) за умови розроблені інгібітори з високим титром і 9 (20%) за умови розроблено низький титр інгібітора, 1 з яких також класифікуються як транзитний інгібітор.

Фактори ризику, пов'язані з розвитком інгібітора в даному дослідженні, не включаючи Кавказької національності, сімейну історію інгібіторів і інтенсивне лікування у високих дозах протягом перших 20 ОД. У 20 досліджуваних, які не мали жодного з цих факторів ризику не було ніякого розвитку інгібітора.

Були зібрані дані по Індукції імунної толерантності (ІІТ) у хворих з інгібіторами. У суб-дослідженні дослідження дітей, що раніше не приймали препарат 060103, ІІТ-процедури в 11 таких пацієнтів були задокументовані. Ретроспективний аналіз був зроблений у 30 дослідженнях на ІТІ (дослідження 060703), а збір даних до Реєстру ще ведеться.

У дослідженні 060201 дві довгострокові схеми лікування профілактики були зіставлені в 53 пацієнтів, що раніше лікувалися: режим дозування керувався індивідуальною фармакокінетикою (в межах діапазону від 20 до 80 МО фактора VIII на кг маси тіла з інтервалами 72±6 годин, n=23) зі стандартним профілактичним режимом дозування (від 20 до 40 МО/кг кожні 48±6 годин, n=30). Фармакокінетика керується режимом дозування (у відповідності до формули) з метою підтримки фактору VIII на мінімальному рівні ≥1% у міждозовому інтервалі 72 години. Дані цього дослідження показують, що два профілактичні режими дозування можна порівняти з точки зору зменшення швидкості кровотечі.

Європейське Медичне Агентство відмовилось від обов'язку подати результати досліджень з АДВЕЙТ у всіх підгрупах педіатричного населення з гемофілією А (вроджений дефіцит фактора VIII) в «Стимуляції Імунної Толерантності у пацієнтів з гемофілією А (вроджений дефіцит фактора VIII), які виробляли інгібітори до фактора VIII» і «лікування та профілактика кровотечі у пацієнтів з гемофілією А (вроджений дефіцит фактора VIII)». (Дивись пункт 4.2 інформація для застосування у педіатрії)

5.2 Фармакокінетичні властивості

Всі фармакокінетичні дослідження були проведені з АДВЕЙТ у хворих, що раніше лікувалися відважкої і помірної гемофілії А (початковий рівень фактора VIII ≤ 2%). Аналіз зразків плазми був проведений в центральній лабораторії за допомогою однорівневого аналізу.

В загальному 195 пацієнтів з гострою гемофілією А (початковий рівень фактора VIII<1%) надали фармакокінетичні параметри, які були включені при наборі даних аналізу відповідно до протоколу фармакокінетики. Категорії цього аналізу для дітей (від 1 місяця до < 2 років), дітей (від 2 до <5 років), дітей старшого віку (від 5 до <12 років), підлітків (від 12 до <18 років) і дорослих (18 років і старше) були використані для узагальнення параметрів фармакокінетики , де вік був визначений як вік на момент інфузії.

Таблиця 3 Зведенні дані фармакокінетичних параметрів АДВЕЙТ у віковій групі з тяжкою формою гемофілії А (початковий рівень фактора VIII <1%)

Параметр (середнє значення±стандартне відхилення)	Новонароджені (n = 5)	Діти (n = 30)	Діти старшого віку (n = 18)	Підлітки (n = 33)	Дорослі (n = 109)
Всього AUC (МО * год /дл)	1362.1 ± 311.8	1180.0 ± 432.7	1506.6 ± 530.0	1317.1 ± 438.6	1538.5 ± 519.1
Скориговане Інкрементальне Відновлення при C_{max} (МО/дл в МО/кг)а	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.6
Період напіврозпаду (год)	9.0 ± 1.5	9.6 ± 1.7	11.8 ± 3.8	12.1 ± 3.2	12.9 ± 4.3

«ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200

Максимальна концентрація плазми Після інфузії (М/дл)	110.5 ± 30.2	90.8 ± 19.1	100.5 ± 25.6	107.6 ± 27.6	111.3 ± 27.1
Середній час життя (год)	11.0 ± 2.8	12.0 ± 2.7	15.1 ± 4.7	15.0 ± 5.0	16.2 ± 6.1
Обсяг розподілу у Стабільному стані (дл/кг)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Кліренс (мл / кг * год)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	4.1 ± 1.0	3.6 ± 1.2

[a] Обчислюється як (C_{max} – базовий рівень фактору VIII), розділений на дозу в МО / кг, де C_{max} є максимальним післяінфузійним значенням фактора VIII.

Безпека і гемостатична ефективність АДВЕЙТ в педіатричній популяції аналогічна цим показникам у дорослих пацієнтів. Скориговане відновлення і кінцевий період напіввиведення ($t_{½}$) були приблизно на 20% нижчими в молодших дітей (менше ніж 6 років), ніж у дорослих, що може бути обумовлено частково відомим збільшенням обсягу плазми на кілограм ваги тіла в молодших пацієнтів.

Фармакокінетичні дані пацієнтів, що лікувалися АДВЕЙТом на даний час відсутні.

5.3 Доклінічні дані про безпеку

Доклінічні дані не показали особливої небезпеки для людини, засновані на вивченні фармакологічної безпеки, токсикології гострих станів, токсичності повторних доз, локальної токсичності і генотоксичності.

6 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

6.1 Список допоміжних речовин

Порошок:
Манітол
Натрію хлорид
Гістидин
Трегалоза
Кальцію хлорид
Трометамол
Полісорбат 80
Глутатіон (відновлений)

Розчинник:
Стерилізована вода для ін'єкцій

6.2 Несумісність

При відсутності даних щодо сумісності, цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

6.3 Термін придатності

2 роки.

Після розведення з мікробіологічної точки зору, препарат повинен бути використаний негайно. Проте, була продемонстрована хімічна та фізична стабільність після відкриття упаковки протягом 3 годин при температурі 25 °C.

«ФАРМАГЕЙТ»
Ідентифікаційний код 38004200

Протягом терміну придатності при зберіганні, препарат може зберігатися при кімнатній температурі (до 25°С) протягом одного періоду, що не перевищує 6 місяців. По завершенню 6 місяців зберігання при кімнатній температурі повинен бути вказаний на картонній упаковці. Препарат не можна повертати до холодильника знову.

6.4 Особливі запобіжні заходи для зберігання

Зберігати в холодильнику (2 °С – 8 °С).
Не заморожувати.
АДВЕЙТ з БАКСДЖЕКТ II пристосуванням: зберігати флакон препарату в зовнішній коробці, щоб захистити від світла

АДВЕЙТ з БАКСДЖЕКТ III системою: зберігати запакований блістер в зовнішній коробці, щоб захистити від світла

Умови зберігання після розведення див. в розділі 6.3.

6.5 Природа та вміст упаковки

Одна упаковка містить флакон з порошком, 5 мл розчинника у флаконі (обидва зі скла типу I, закриті гумовими пробками з хлорбутилкаучуку. Препарат представлений в одній з наступних конфігурацій:

- АДВЕЙТ з БАКСДЖЕКТ II пристосуванням: кожна упаковка містить флакон з порошком, флакон, що містить 5 мл розчинника і пристрій для розчинення БАКСДЖЕКТ II
- АДВЕЙТ з БАКСДЖЕКТ III системою: кожна упаковка містить готові до використання БАКСДЖЕКТ II системи в запакованому блістері (флакон порошку і флакон, що містить 5 мл розчинника, попередньо зібраний з системою для розведення).

6.6 Особливі запобіжні заходи для утилізації та інших робіт

АДВЕЙТ призначений для внутрішньовенного введення після розведення препарату.

Розведений розчин повинен бути оцінений візуально на відсутність твердих частинок і/або знебарвлення.

Після розведення розчин повинен бути чистим, безбарвним і вільний від сторонніх домішок.

- Для введення необхідно застосовувати наконечник шприца.
- Використати протягом трьох годин після розведення.
- Не охолоджувати препарат після розведення.
- Будь-який невикористаний препарат або сміття треба знищити відповідно до місцевих вимог.

<u>Розведення з пристроєм БАКСДЖЕКТ II</u>

- Для розведення використовують тільки стерилізовану воду для ін'єкцій, в упаковці передбачено пристрій для розведення.
- Не використовувати пристрій БАКСДЖЕКТ II, якщо стерильний бар'єр система або упаковка пошкоджені або є інші сторонні дефекти.
- Потрібно дотримуватись правил асептики.

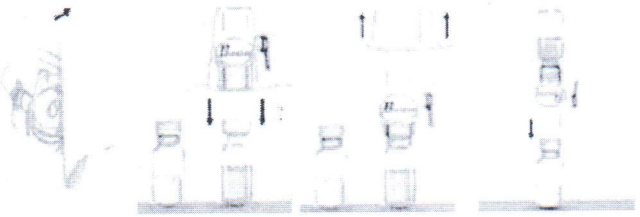
1. Якщо препарат зберігався в холодильнику, візьміть АДВЕЙТ порошок і флакони з розчинником з холодильника і нехай вони досягнуть кімнатної температури.

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» Україна Ідентифікаційний код 38004200

(близько 15 °С і 25 °С).

2. Ретельно вимийте руки з милом і теплою водою.
3. Видаліть кришечки з флаконів з порошком та розчинником.
4. Очистіть пробки за допомогою тампонів зі спиртом. Поставте флакони на пласку поверхню.
5. Зніміть захисне покриття з упаковки пристосування БАКСДЖЕКТ II, не торкаючись вмісту упаковки (мал. а). Не виймайте БАКСДЖЕКТII з упаковки.
6. Переверніть упаковку і вставте прозорий пластиковий зубець у пробку флакона з розчинником. Візьміть упаковку за край і зніміть її з БАКСДЖЕКТ II (мал. b). Не видаляйте синій ковпачок з БАКСДЖЕКТ II.
7. Для розведення використовують тільки стерильну воду для ін'єкцій і пристрій для розведення, що представлений в упаковці. Переверніть систему з БАКСДЖЕКТ II, приєднаного до флакону з розчинником так, щоб флакон опинився над пристосуванням. Вставте білий пластиковий зубець у пробку флакона з препаратом АДВЕЙТ. Вакуум втягне розчинник у флакон з препаратом АДВЕЙТ (мал. с).
8. Обережно перемішайте до повного розчинення препарату. Впевніться, що АДВЕЙТ розчинився повністю, інакше активна речовина не пройде через фільтр пристосування. Препарат швидко розчиняється (звичайно менше, ніж за 1 хвилину). Після розведення розчин повинен бути чистим, прозорим і вільний від сторонніх домішок.

Мал. а **Мал. b** **Мал. С**



Розведення із системою БАКСДЖЕКТ III

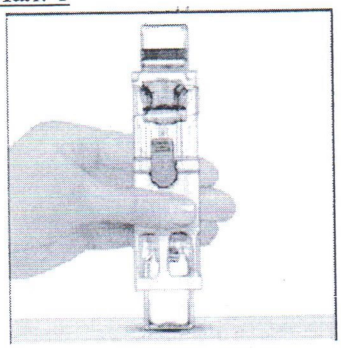
- Не застосовувати, якщо кришка на блістері не герметична.

1. Якщо препарат зберігався в холодильнику, візьміть АДВЕЙТ порошок і флакони з розчинником з холодильника і нехай вони досягнуть кімнатної температури (близько 15°С і 25°).
2. Ретельно вимийте руки з милом і теплою водою.
3. Відкривати АДВЕЙТ шляхом відкручування кришки. Витягніть БАКСДЖЕКТ III з блістера.
4. Поставте АДВЕЙТ на плоску поверхню з ампулою розчинника (Мал 1). Флакони з розчинником мають синю стрічку. Не відривайте синій ковпачок, доки не будете проінформовані до кінця.
5. Одною рукою тримаючи АДВЕЙТ в системі БАКСДЖЕКТ III, міцно натисніть на флакон розчинника з іншого боку до тих пір, поки система повністю не зруйнується, і розчинник стікатиме у флакон з АДВЕЙТ (Мал. 2). Не нахиляйте систему поки передача не буде завершеною.
6. Переконайтесь, що передача розчинника завершена. Обережно покрути, поки вся речовина не розчиниться. Переконайтесь, що порошок АДВЕЙТ повністю розчиняється, в іншому випадку не весь розчинений розчин буде проходити через фільтр пристрою. Препарат швидко розчиняється (як правило, менш ніж за хвилину)

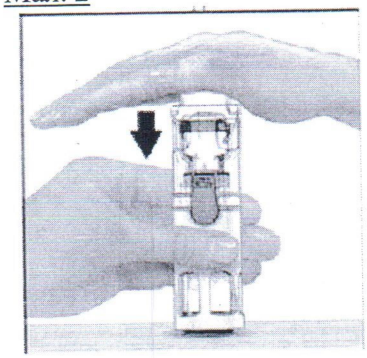
Після розведення розчин повинен бути чистим, прозорим і вільним від сторонніх домішок.

ФАРМАГЕЙТ
Ідентифікаційний код 38004200

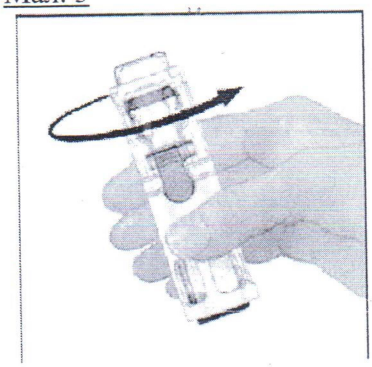
Мал. 1



Мал. 2



Мал. 3



Застосування

Дотримуйтесь правил асептики

Лікарські засоби для парентерального застосування, повинні перевірятись на наявність твердих часточок, безпосередньо, до використання, якщо це дозволяє розчин і контейнер. Повинен застосовуватись тільки прозорий і безбарвний розчин.

1. Відкрий синій ковпачок з БАКСДЖЕКТ II/ БАКСДЖЕКТ III. **Не набирайте повітря у шприц.** Приєднайте шприц до БАКСДЖЕКТ II// БАКСДЖЕКТ III.
2. Переверніть систему (флакон з концентратом має бути зверху). Наберіть концентрат у шприц, повільно потягнувши поршень.
3. Від'єднайте шприц.
4. Приєднайте метелик голки до шприца. Введіть внутрішньовенно. Препарат можна вводити зі швидкістю не більше 10 мл за хвилину. Перед та під час введення препарату АДВЕЙТ треба вимірювати частоту пульсу. Повинно статися суттєве підвищення частоти пульсу, що звичайно швидко минає при зниженні швидкості введення або тимчасовому перериванні ін'єкції (дивись Пункт 4.4 і 4.8).

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Бакстер АГ
Індустріштрассе 67
А-1221 Відень
Австрія

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ (Ь)

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

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ / ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Дата першого ліцензування: 2 березня 2004
Дата останніх змін: 2 березня 2014

10 ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського Медичного Агенства http://www.ema.europa.eu.

ІНФОРМАЦІЯ про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення
№_____від_____р. ____.
19.05.2017
UA/16026/01/02

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ADVATE 500 IU powder and solvent for solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains nominally 500 IU human coagulation factor VIII (rDNA), octocog alfa. ADVATE contains approximately 100 IU per ml of human coagulation factor VIII (rDNA), octocog alfa after reconstitution.

The potency (International Units) is determined using the European Pharmacopoeia chromogenic assay. The specific activity of ADVATE is approximately 4,000-10,000 IU/mg protein.
Octocog alfa (human coagulation factor VIII (rDNA)) is a purified protein that has 2332 amino acids. It is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Prepared without the addition of any (exogenous) human- or animal-derived protein in the cell culture process, purification or final formulation.

Excipients with known effect:
0.45 mmol sodium (10 mg) per vial.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

Powder: White to off-white friable powder.
Solvent: Clear and colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). ADVATE is indicated in all age groups.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia and with resuscitation support immediately available in case of anaphylaxis.

Posology
The dose and duration of the substitution therapy depend on the severity of the factor VIII deficiency, on the location and extent of the bleeding and on the patient's clinical condition.

The number of units of factor VIII is expressed in International Units (IU), which are related to the WHO standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in IUs (relative to the international standard for factor VIII in plasma).

One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of normal human plasma.

On demand treatment
The calculation of the required dose of factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by 2 IU/dl. The required dose is determined using the following formula:

Required units (IU) = body weight (kg) x desired factor VIII rise (%) x 0.5

In case of the following haemorrhagic events, the factor VIII activity should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dl) in the corresponding period. The following table 1 can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Table 1 Guide for dosing in bleeding episodes and surgery

Degree of haemorrhage/type of surgical procedure	**Factor VIII level required (% or IU/dl)**	**Frequency of doses (hours)/duration of therapy (days)**
Haemorrhage		
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding.	20 – 40	Repeat injections every 12 to 24 hours (8 to 24 hours for patients under the age of 6) for at least 1 day, until the bleeding episode, as indicated by pain, is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma.	30 – 60	Repeat injections every 12 to 24 hours (8 to 24 hours for patients under the age of 6) for 3 – 4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life threatening haemorrhages.	60 – 100	Repeat injections every 8 to 24 hours (6 to 12 hours for patients under the age of 6) until threat is resolved.
Surgery		
Minor Including tooth extraction.	30 – 60	Every 24 hours (12 to 24 hours for patients under the age of 6), at least 1 day, until healing is achieved.
Major	80 – 100 (pre- and postoperative)	Repeat injections every 8 to 24 hours (6 to 24 hours for patients under the age of 6) until adequate wound healing, then continue therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% to 60% (IU/dl).

The dose and frequency of administration should be adapted to the clinical response in the individual case. Under certain circumstances (e.g. presence of a low-titre inhibitor), doses larger than those calculated using the formula may be necessary.

During the course of treatment, appropriate determination of plasma factor VIII levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated injections. In the case of major surgical interventions in particular, precise monitoring of the substitution therapy by means of plasma factor VIII activity assay is indispensable. Individual patients may vary in their response to factor VIII, achieving different levels of *in vivo* recovery and demonstrating different half-lives.

Prophylaxis
For long-term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A, the usual doses are 20 to 40 IU of factor VIII per kg body weight at intervals of 2 to 3 days.

Paediatric population
For on demand treatment dosing in paediatric patients (0 to 18 years of age) does not differ from adult patients. In patients under the age of 6, doses of 20 to 50 IU of factor VIII per kg body weight 3 to 4 times weekly are recommended for prophylactic therapy.

Method of administration
ADVATE should be administered via the intravenous route. In case of administration by a non health care professional appropriate training is needed.

The rate of administration should be determined to ensure the comfort of the patient up to a maximum of 10 ml/min.

After reconstitution, the solution is clear, colourless, free from foreign particles and has a pH of 6.7 to 7.3.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to mouse or hamster proteins.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity
Allergic type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with ADVATE. The product contains traces of mouse and hamster proteins. If symptoms of hypersensitivity occur, patients should be advised to discontinue use of the product immediately and contact their physician. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension and anaphylaxis.

In case of shock, standard medical treatment for shock should be implemented.

Inhibitors
The formation of neutralising antibodies (inhibitors) against factor VIII is a known complication in the management of individuals with haemophilia A. These inhibitors are usually IgG immunoglobulins directed against the factor VIII procoagulant activity, which are quantified in Bethesda Units (BU) per ml of plasma using the modified assay. In patients who develop inhibitors to factor VIII, the condition may manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted. The risk of developing inhibitors is correlated to the extent of exposure to factor VIII, the risk being highest within the first 20 exposure days, and to other genetic and environmental factors. Rarely, inhibitors may develop after the first 100 exposure days.

Cases of recurrent inhibitor (low titre) have been observed after switching from one factor VIII product to another in previously treated patients with more than 100 exposure days who have a previous history of inhibitor development. Therefore, it is recommended to monitor all patients carefully for inhibitor occurrence following any product switch.

In general, all patients treated with coagulation factor VIII should be carefully monitored for the development of inhibitors by appropriate clinical observations and laboratory tests. If the expected factor VIII activity plasma levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, testing for factor VIII inhibitor presence should be performed. In patients with high levels of inhibitor, factor VIII substitution therapy may not be effective and other therapeutic options should be considered. The management of such patients should be directed by physicians with experience in the care of patients with haemophilia and factor VIII inhibitors.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» Ідентифікаційний код 38004200

Catheter-related complications in treatment
If central venous access device (CVAD) is required, risk of CVAD-related complications including local infections, bacteremia and catheter site thrombosis should be considered.

Excipient related considerations
After reconstitution this medicinal product contains 0.45 mmol sodium (10 mg) per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

It is strongly recommended that every time ADVATE is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the medicinal product.

Paediatric population:
The listed warnings and precautions apply to both adults and children.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed with ADVATE.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with factor VIII. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during pregnancy and breast-feeding is not available. Therefore, factor VIII should be used during pregnancy and breast-feeding only if clearly indicated.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

ADVATE has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Clinical studies with ADVATE included 418 subjects with at least one exposure to ADVATE reporting in total 93 adverse drug reactions (ADRs). The ADRs that occurred in the highest frequency were development of neutralising antibodies to factor VIII (inhibitors), headache and fever.

Hypersensitivity or allergic reactions (which may include angioedema, burning and stinging at the infusion site, chills, flushing, generalised urticaria, headache, hives, hypotension, lethargy, nausea, restlessness, tachycardia, tightness of the chest, tingling, vomiting, wheezing) have been observed rarely and may in some cases progress to severe anaphylaxis (including shock).

Development of antibodies to mouse and/or hamster protein with related hypersensitivity reactions may be observed.

Patients with haemophilia A may develop neutralising antibodies (inhibitors) to factor VIII. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as an insufficient clinical response. In such cases, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.

Tabulated summary of adverse reactions
The following table 2 provides the frequency of adverse drug reactions in clinical trials and from spontaneous reporting. The table is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level).

м. Київ * Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕЙТ» ідентифікаційний код 38004200

Frequency categories are defined according to the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2 Frequency of adverse drug reactions (ADRs) in clinical trials and from spontaneous reports

MedDRA Standard System Organ Class	Adverse reaction	Frequency[a]
Infections and infestations	Influenza	Uncommon
	Laryngitis	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders	Factor VIII inhibition[c]	Common
	Lymphangitis	Uncommon
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	Not known
	Hypersensitivity[c]	Not known
Nervous system disorders	Headache	Common
	Dizziness	Uncommon
	Memory impairment	Uncommon
	Syncope	Uncommon
	Tremor	Uncommon
	Migraine	Uncommon
	Dysgeusia	Uncommon
Eye disorders	Eye inflammation	Uncommon
Cardiac disorders	Palpitations	Uncommon
Vascular disorders	Haematoma	Uncommon
	Hot flush	Uncommon
	Pallor	Uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Uncommon
	Abdominal pain upper	Uncommon
	Nausea	Uncommon
	Vomiting	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	Uncommon
	Rash	Uncommon
	Hyperhidrosis	Uncommon
	Urticaria	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Common
	Peripheral oedema	Uncommon
	Chest pain	Uncommon
	Chest discomfort	Uncommon
	Chills	Uncommon
	Feeling abnormal	Uncommon
	Vessel puncture site haematoma	Uncommon
	Fatigue	Not known
	Injection site reaction	Not known
	Malaise	Not known
Investigations	Monocyte Count increased	Uncommon
	Coagulation factor VIII level decreased[b]	Uncommon
	Haematocrit decreased	Uncommon
	Laboratory test abnormal	Uncommon
Injury, poisoning and procedural complications	Post procedural complication	Uncommon
	Post procedural haemorrhage	Uncommon
	Procedural site reaction	Uncommon

a) Calculated based on total number of patients who received ADVATE (418).
b) The unexpected decrease in coagulation factor VIII levels occurred in one patient during continuous infusion of ADVATE following surgery (postoperative days 10-14). Haemostasis was maintained at all times during this period and both plasma factor VIII levels and clearance rates returned to appropriate levels by postoperative day 15. Factor VIII inhibitor assays performed after completion of continuous infusion and at study termination were negative.
c) ADR explained in the section below.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМАГЕНІТ» Ідентифікаційний код 38004200

Description of selected adverse reactions
Inhibitor Development
Inhibitor development in previously treated patients (PTPs) and in previously untreated patients (PUPs) has been reported. For details refer to sections 5.1 (Pharmacological properties) and 4.4 (Special warnings and precautions for use).

ADRs specific to residues from the manufacturing process
Of the 229 treated patients who were assessed for antibodies to Chinese hamster ovary (CHO) cell protein, 3 showed a statistically significant upward trend in titres, 4 displayed sustained peaks or transient spikes and one patient had both but no clinical symptoms. Of the 229 treated patients who were assessed for antibodies to murine IgG, 10 showed a statistically significant upward trend, 2 displayed a sustained peak or transient spike and one patient had both. Four of these patients reported isolated events of urticaria, pruritus, rash, and slightly elevated eosinophil counts amongst repeated exposures to the study product.

Hypersensitivity
Allergic type reactions include anaphylaxis and have been manifested by dizziness, paresthesias, rash, flushing, face swelling, urticaria, and pruritus.

Paediatric population
Other than the development of inhibitors in previously untreated paediatric patients (PUPs), and catheter-related complications, no age-specific differences in ADRs were noted in the clinical studies.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No symptoms of overdose with recombinant coagulation factor VIII have been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihaemorrhagics, blood coagulation factor VIII. ATC code: B02BD02.

The factor VIII/von Willebrand Factor complex consists of two molecules (factor VIII and von Willebrand Factor) with different physiological functions. ADVATE contains recombinant coagulation factor VIII (octocog alfa), a glycoprotein that is biologically equivalent to the factor VIII glycoprotein found in human plasma.

Octocog alfa is a glycoprotein consisting of 2332 amino acids with an approximate molecular mass of 280 kD. When infused into a haemophilia patient, octocog alfa binds to endogenous von Willebrand Factor in the patient's circulation. Activated factor VIII acts as a Cofactor for activated Factor IX, accelerating the conversion of Factor X to activated Factor X. Activated Factor X converts prothrombin to thrombin. Thrombin then converts fibrinogen into fibrin and a clot can be formed. Haemophilia A is a sex-linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels of factor VIII activity and results in profuse bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as a result of accidental or surgical trauma. The plasma levels of factor VIII are increased by replacement therapy, thereby enabling a temporary correction of the factor VIII deficiency and correction of the bleeding tendency.

Inhibitor Development
The immunogenicity of ADVATE was evaluated in previously treated patients. During clinical trials with ADVATE in 233 paediatric and adult patients [paediatric patients (age 0 –16 years) and adult patients (age over 16 years)] diagnosed with severe haemophilia A (factor VIII < 1%), with previous exposure to factor VIII concentrates ≥ 150 days for adults and older children and ≥ 50 days for children < 6 years of age, one patient developed a low-titre inhibitor (2.4 BU in the modified Bethesda assay) after 26 exposure days to ADVATE. Follow-up inhibitor tests in this patient after withdrawal from the study were negative. Across all studies, median exposure to ADVATE was 97.0 exposure days per subject (range 1 to 709) for previously treated patients. The overall incidence of any factor VIII inhibitor development (low or high) was 0.4% (1 of 233).

In the completed uncontrolled study 060103, 16 out of 45 (35.6%) of previously untreated patients with severe haemophilia A (FVIII < 1%) and at least 25 EDs to FVIII developed FVIII inhibitors: 7 (15.6%) subjects developed high-titre inhibitors and 9 (20%) subjects developed low-titre inhibitors, 1 of which was also classified as a transient inhibitor.

Risk factors related to inhibitor development in this study included non-Caucasian ethnicity, family history of inhibitors and intensive treatment at high dose within the first 20 EDs. In the 20 subjects who had none of these risk factors there was no inhibitor development.

Data on Immune Tolerance Induction (ITI) in patients with inhibitors have been collected. Within a sub-study of PUP-study 060103, ITI-treatments in 11 PUPs were documented. Retrospective chart review was done for 30 subjects on ITI (study 060703) and collection of Registry data is on-going.

In study 060201 two long-term prophylaxis treatment schemes have been compared in 53 PTPs: an individualized pharmacokinetic guided dosing regimen (within a range of 20 to 80 IU of factor VIII per kg body weight at intervals of 72 ± 6 hours, n=23) with a standard prophylactic dosing regimen (20 to 40 IU/kg every 48 ±6 hours, n=30). The pharmacokinetic guided dosing regimen (according to a specific formula) was targeted to maintain factor VIII trough levels ≥ 1% at the inter-dosing interval of 72 hours. The data from this study demonstrate that the two prophylactic dosing regimens are comparable in terms of reduction of bleeding rate.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with ADVATE in all subsets of the paediatric population in haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) in "Immune Tolerance Induction (ITI) in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) who have developed inhibitors to factor VIII" and "treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency)". (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

All pharmacokinetic studies with ADVATE were conducted in previously treated patients with severe to moderately severe haemophilia A (baseline factor VIII ≤ 2%). The analysis of plasma samples was conducted in a central laboratory using a one-stage clotting assay.

A total of 195 subjects with severe haemophilia A (baseline factor VIII < 1%) provided PK parameters that were included in the Per-Protocol PK analysis set. Categories of these analyses for infants (1 month to <2 years of age), children (2 to <5 years of age), older children (5 to <12 years of age), adolescents (12 to <18 years of age), and adults (18 years of age and older) were used to summarize PK parameters, where age was defined as age at time of PK infusion.

Table 3 Summary of Pharmacokinetic Parameters of ADVATE per Age Group with severe haemophilia A (baseline factor VIII < 1%)

Parameter (mean ± standard deviation)	**Infants (n=5)**	**Children (n=30)**	**Older Children (n=18)**	**Adolescents (n=33)**	**Adults (n=109)**
Total AUC (IU*·h/dl)	1362.1 ± 311.8	1180.0 ± 432.7	1506.6 ± 530.0	1317.1 ± 438.6	1538.5 ± 519.1

Table 3 Summary of Pharmacokinetic Parameters of ADVATE per Age Group with severe haemophilia A (baseline factor VIII < 1%)					
Parameter (mean ± standard deviation)	**Infants (n=5)**	**Children (n=30)**	**Older Children (n=18)**	**Adolescents (n=33)**	**Adults (n=109)**
Adjusted Incremental Recovery at Cmax (IU/dL per IU/kg)[a]	2.2 ± 0.6	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.6
Half-life (h)	9.0 ± 1.5	9.6 ± 1.7	11.8 ± 3.8	12.1 ± 3.2	12.9 ± 4.3
Maximum Plasma Concentration Post Infusion (IU/dl)	110.5 ± 30.2	90.8 ± 19.1	100.5 ± 25.6	107.6 ± 27.6	111.3 ± 27.1
Mean Residence Time (h)	11.0 ± 2.8	12.0 ± 2.7	15.1 ± 4.7	15.0 ± 5.0	16.2 ± 6.1
Volume of Distribution at Steady State (dl/kg)	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
Clearance (ml/kg*h)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 1.5	3.8 ± 1.5	4.1 ± 1.0	3.6 ± 1.2

[a] Calculated as (Cmax - baseline Factor VIII) divided by the dose in IU/kg, where Cmax is the maximal post-infusion Factor VIII measurement.

The safety and haemostatic efficacy of ADVATE in the paediatric population are similar to that of adult patients. Adjusted recovery and terminal half-life ($t_{½}$) was approximately 20% lower in young children (less than 6 years of age) than in adults, which may be due in part to the known higher plasma volume per kilogram body weight in younger patients.

Pharmacokinetic data with ADVATE on previously untreated patients are currently not available.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology, acute toxicology, repeated dose toxicity, local toxicity and genotoxicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder
Mannitol
Sodium chloride
Histidine
Trehalose
Calcium chloride
Trometamol
Polysorbate 80
Glutathione (reduced)

Solvent
Sterilised water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products or solvents.

6.3 Shelf life

2 years.

Товариство з обмеженою відповідальністю * м.Київ * Україна * «ФАРМАГЕЙТ» ідентифікаційний код 38004200

After reconstitution, from a microbiological point of view, the product should be used immediately. However, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 3 hours at 25 °C.

During the shelf life, the product may be kept at room temperature (up to 25 °C) for a single period not exceeding 6 months. The end of the 6 months storage at room temperature should be recorded on the product carton. The product may not be returned to refrigerated storage again.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Do not freeze.
ADVATE with BAXJECT II device: Keep the product vial in the outer carton in order to protect from light.
ADVATE in BAXJECT III system: Keep the sealed blister in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Both the powder vial and the vial containing 5 ml solvent are of type I glass closed with chlorobutyl rubber stoppers. The product is provided in one of the following configurations:

- ADVATE with BAXJECT II device: Each pack contains a powder vial, a vial containing 5 ml solvent and a device for reconstitution (BAXJECT II).
- ADVATE in BAXJECT III system: Each pack contains a ready to use BAXJECT III system in a sealed blister (the powder vial and the vial containing 5 ml solvent are preassembled with the system for reconstitution).

6.6 Special precautions for disposal and other handling

ADVATE is to be administered intravenously after reconstitution of the product.
The reconstituted solution should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or discoloration.
After reconstitution the solution should be clear, colourless and free from foreign particles.
Do not use solutions that are cloudy or have deposits.

- For administration the use of a luer-lock syringe is required.
- Use within three hours after reconstitution.
- Do not refrigerate the preparation after reconstitution.
- Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

<u>Reconstitution with the BAXJECT II device</u>

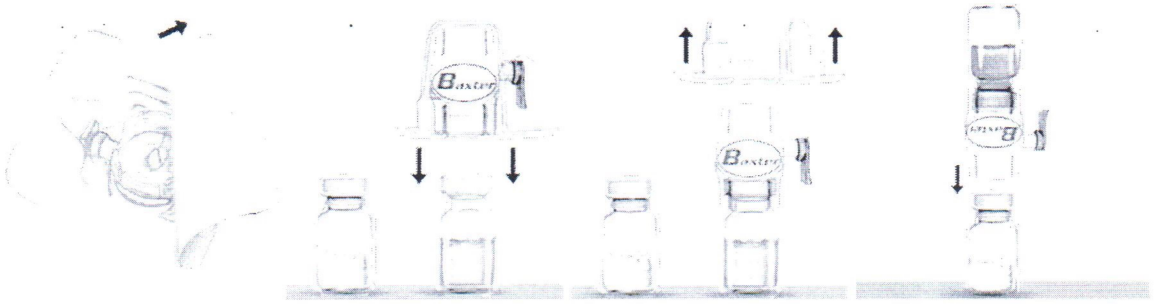
- For reconstitution use only the sterilised water for injections and the reconstitution device provided in the pack.
- Do not use if the BAXJECT II device, its sterile barrier system or its packaging is damaged or shows any sign of deterioration.
- Aseptic Technique should be used

1. If the product is still stored in a refrigerator, take both the ADVATE powder and solvent vials from the refrigerator and let them reach room temperature (between 15 °C and 25 °C).
2. Wash your hands thoroughly using soap and warm water.
3. Remove caps from powder and solvent vials.
4. Cleanse stoppers with alcohol swabs. Place the vials on a flat clean surface.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м.Київ
«ФАРМАГЕНТ»
Ідентифікаційний код 38004200

5. Open the package of BAXJECT II device by peeling away the paper lid without touching the inside (Fig. a). Do not remove the device from the package. Do not use if the BAXJECT II device, its sterile barrier system or its packaging is damaged or shows any sign of deterioration.
6. Turn the package over and insert the clear plastic spike through the solvent stopper. Grip the package at its edge and pull the package off BAXJECT II (Fig. b). Do not remove the blue cap from the BAXJECT II device.
7. For reconstitution only the sterilised water for injections and the reconstitution device provided in the pack should be used. With BAXJECT II attached to the solvent vial, invert the system so that the solvent vial is on top of the device. Insert the white plastic spike through the ADVATE powder stopper. The vacuum will draw the solvent into the ADVATE powder vial (Fig. c).
8. Swirl gently until all material is dissolved. Be sure that the ADVATE powder is completely dissolved, otherwise not all reconstituted solution will pass through the device filter. The product dissolves rapidly (usually in less than 1 minute). After reconstitution the solution should be clear, colourless and free from foreign particles.

Fig. a **Fig. b** **Fig. c**



Reconstitution with the BAXJECT III system

- Do not use if the lid is not completely sealed on the blister

1. If the product is still stored in a refrigerator, take the sealed blister (contains powder and solvent vials preassembled with the system for reconstitution) from the refrigerator and let it reach room temperature (between 15 °C and 25 °C).
2. Wash your hands thoroughly using soap and warm water.
3. Open the ADVATE package by peeling away the lid. Remove the BAXJECT III system from the blister.
4. Place the ADVATE on a flat surface with the solvent vial on top (Fig. 1). The solvent vial has a blue stripe. Do not remove the blue cap until instructed in a later step.
5. With one hand holding the ADVATE in the BAXJECT III system, press down firmly on the solvent vial with the other hand until the system is fully collapsed and the solvent flows down into the ADVATE vial (Fig. 2). Do not tilt the system until the transfer is complete.
6. Verify that the solvent transfer is complete. Swirl gently until all material is dissolved. Be sure that the ADVATE powder is completely dissolved, otherwise not all reconstituted solution will pass through the device filter. The product dissolves rapidly (usually in less than 1 minute). After reconstitution the solution should be clear, colourless and free from foreign particles.

ФАРМАГЕНТ
ідентифікаційний код 38004200

Fig. 1

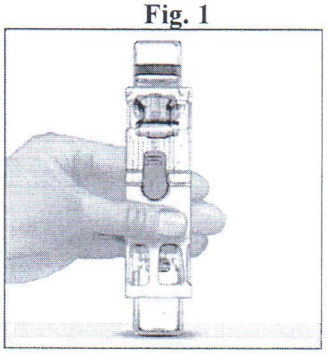


Fig. 2

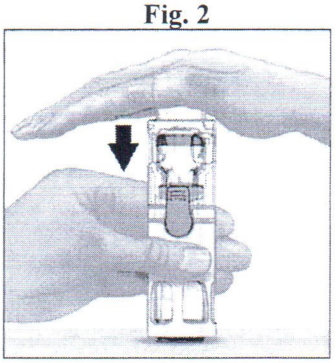
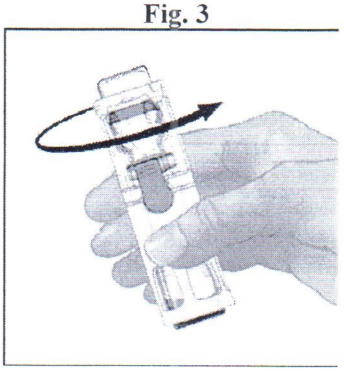


Fig. 3



Administration
Use Aseptic Technique

Parenteral medicinal products should be inspected for particulate matter prior to administration, whenever solution and container permit. Only a clear and colourless solution should be used.

1. Remove the blue cap from BAXJECT II / BAXJECT III. **Do not draw air into the syringe.** Connect the syringe to BAXJECT II / BAXJECT III.
2. Invert the system (the vial with the reconstituted solution has to be on top). Draw the reconstituted solution into the syringe by pulling the plunger back slowly.
3. Disconnect the syringe.
4. Attach a butterfly needle to the syringe. Inject intravenously. The solution should be administered slowly, at a rate as determined by the patient's comfort level, not to exceed 10 ml per minute. The pulse rate should be determined before and during administration of ADVATE. Should a significant increase occur, reducing the rate of administration or temporarily interrupting the injection usually allows the symptoms to disappear promptly (see sections 4.4 and 4.8).

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 02 March 2004
Date of latest renewal: 02 March 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

Україна * Товариство з обмеженою відповідальністю * м.Київ *
«ФАРМАГЕЙТ»
Ідентифікаційний код 38004200