

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.

Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO). Připravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Léčba on demand (dle potřeby)

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

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

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

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

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

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

Profylaxe

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

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

Inhibitory

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

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

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

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

Komplikace léčby související s použitím katétru

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

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

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

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

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

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

Hypersenzitivita

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol
Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

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

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

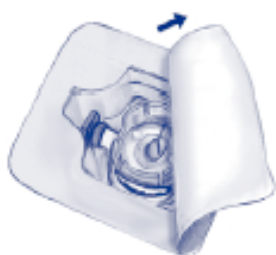
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

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

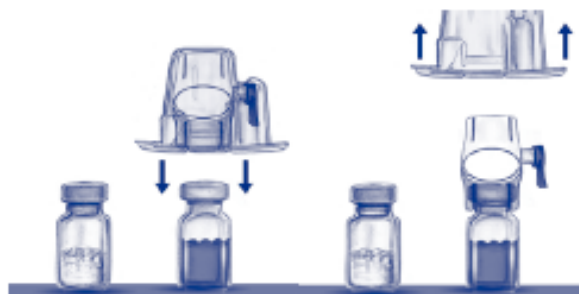
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

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

Obr. A



Obr. B



Obr. C

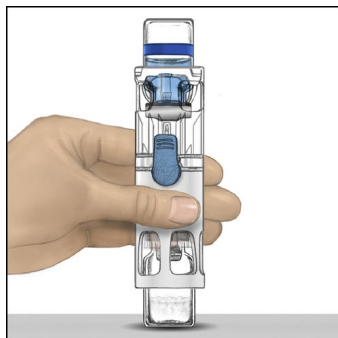


Rekonstituce se systémem BAXJECT III

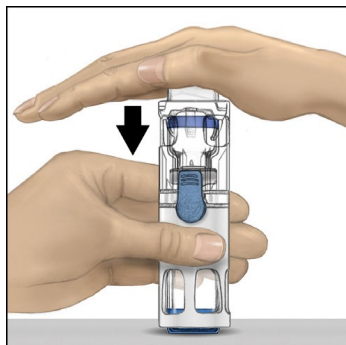
- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

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

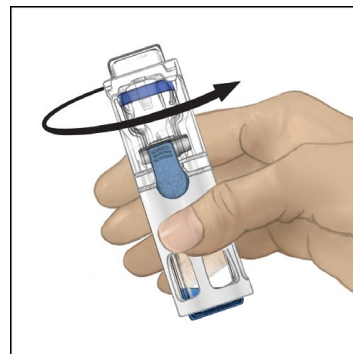
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/001

EU/1/03/271/011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.

Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Léčba on demand (dle potřeby)

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

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

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

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

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

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

Profylaxe

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

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

Inhibitory

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

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

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

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

Komplikace léčby související s použitím katétru

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

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

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

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

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

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

Hypersenzitivita

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol
Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

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

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

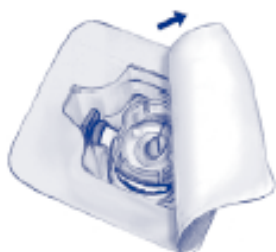
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

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

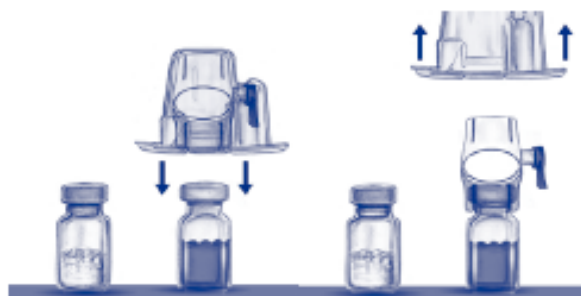
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

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

Obr. A



Obr. B



Obr. C

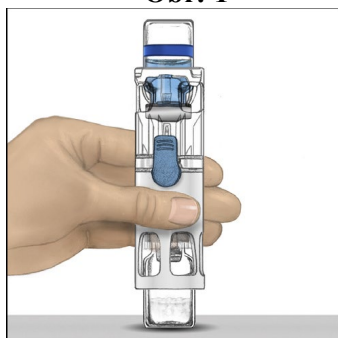


Rekonstituce se systémem BAXJECT III

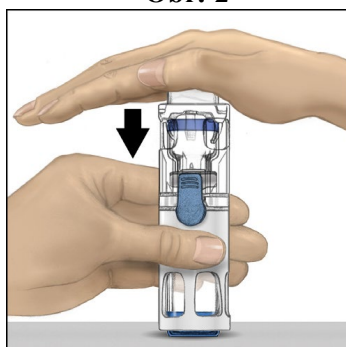
- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

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

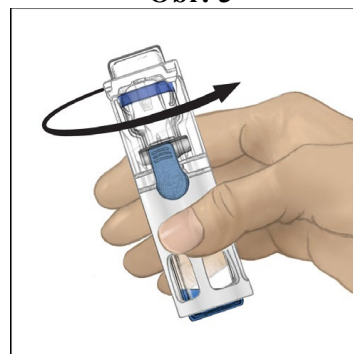
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň
Rakousko

medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/002

EU/1/03/271/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.

Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO). Připravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Léčba on demand (dle potřeby)

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

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

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

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

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

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

Profylaxe

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

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

Inhibitory

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

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

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

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

Komplikace léčby související s použitím katétru

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

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

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

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

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

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

Hypersenzitivita

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol
Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

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

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

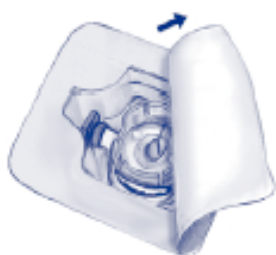
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

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

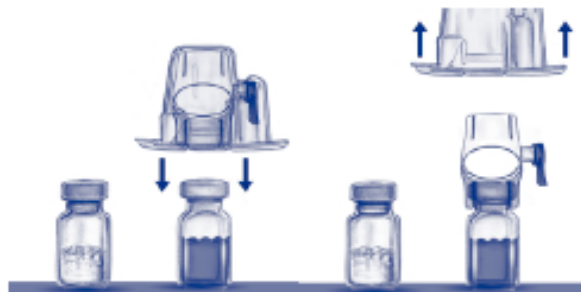
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

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

Obr. A



Obr. B



Obr. C

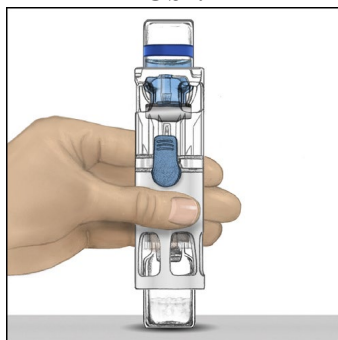


Rekonstituce se systémem BAXJECT III

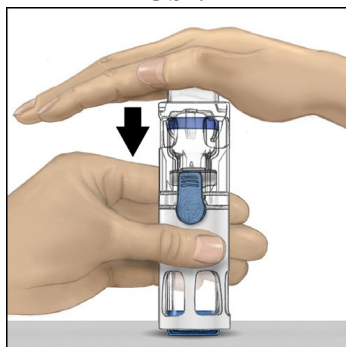
- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

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

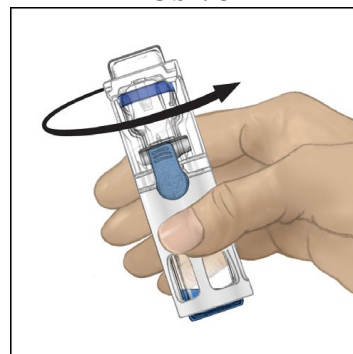
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/03/271/003

EU/1/03/271/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 20. prosince 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

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

d. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.

Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobivý prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Léčba on demand (dle potřeby)

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

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

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

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

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

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

Profylaxe

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

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

Inhibitory

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

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

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

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

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

Komplikace léčby související s použitím katétru

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

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

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

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

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

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

Hypersenzitivita

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol
Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

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

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

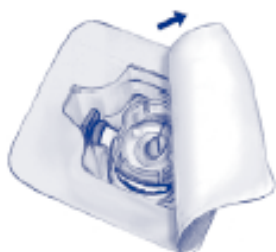
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

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

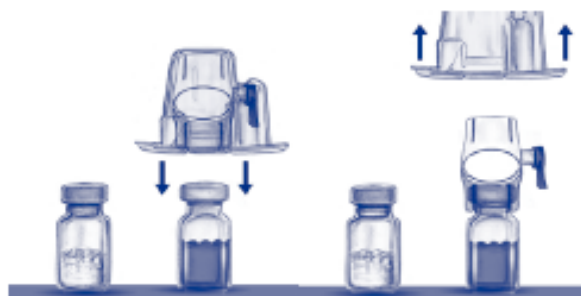
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

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

Obr. A



Obr. B



Obr. C

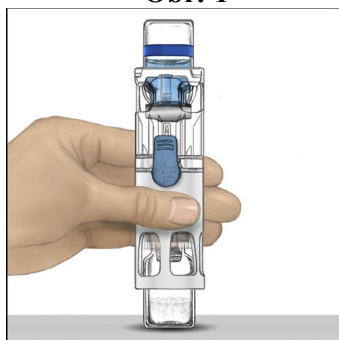


Rekonstituce se systémem BAXJECT III

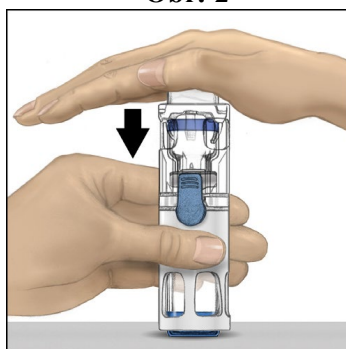
- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

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

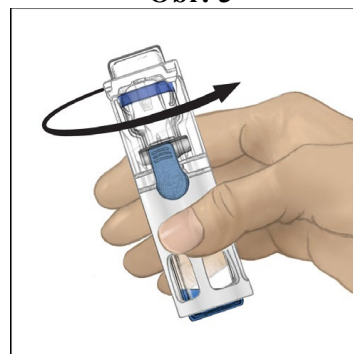
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

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

d. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.

Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO). Připravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobivý prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Léčba on demand (dle potřeby)

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

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

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

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

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

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

Profylaxe

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

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

Inhibitory

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

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

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

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

Komplikace léčby související s použitím katétru

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

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

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

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

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

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

Hypersenzitivita

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol
Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

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

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

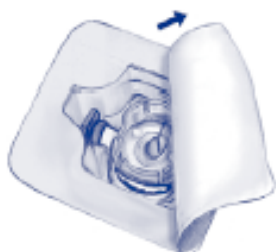
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

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

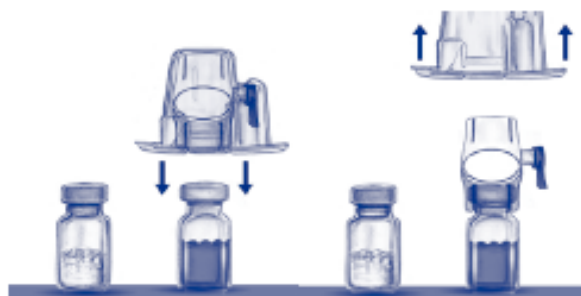
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

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

Obr. A



Obr. B



Obr. C

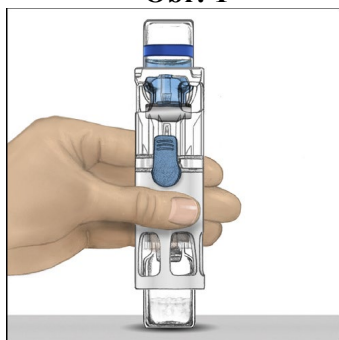


Rekonstituce se systémem BAXJECT III

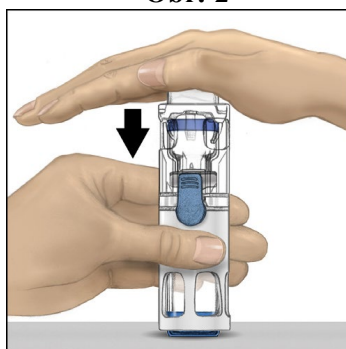
- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

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

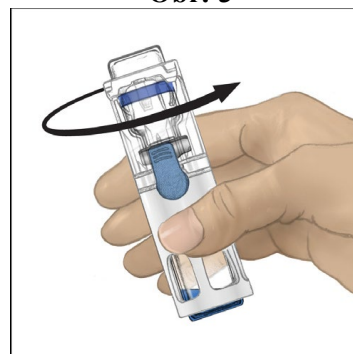
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.

Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobivý prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Léčba on demand (dle potřeby)

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

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

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

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

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

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

Profylaxe

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

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

Inhibitory

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

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

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

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

Komplikace léčby související s použitím katétru

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

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

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

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

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

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

Hypersenzitivita

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Tabulka 3 Souhrn farmakokinetických parametrů ADVATE dle věkových skupin se závažnou hemofilií A (výchozí hladina faktoru VIII $< 1\%$)

Parametr (průměr ± směrodatná odchylka)	Kojenci (n = 5)	Děti (n = 30)	Starší děti (n = 18)	Dospívající (n = 33)	Dospělí (n = 109)
Celková AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Úprava přírůstkové recovery v $C_{\max}$ (IU/dl na IU/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Poločas (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximální plazmatická koncentrace po infuzi (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Průměrná doba setrvání v oběhu (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Distribuční objem v ustáleném stavu (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol
Chlorid sodný
Histidin
Trehalosa
Chlorid vápenatý
Trometamol
Polysorbát 80
Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

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

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

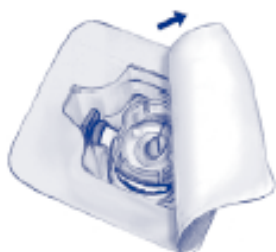
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

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

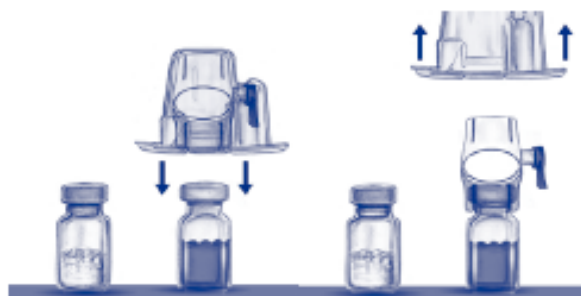
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

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

Obr. A



Obr. B



Obr. C

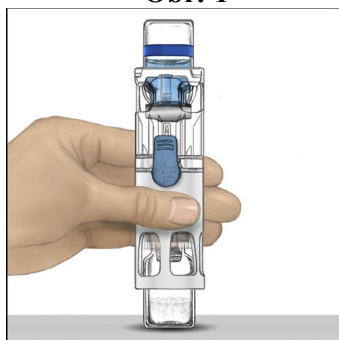


Rekonstituce se systémem BAXJECT III

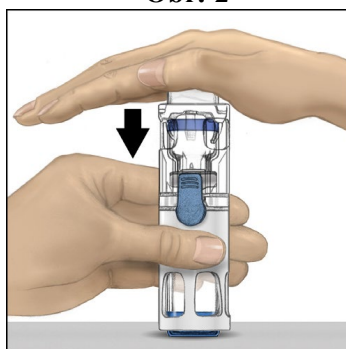
- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

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

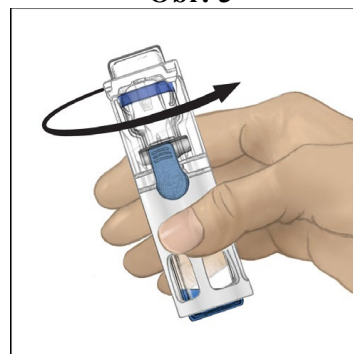
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.

Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Léčba on demand (dle potřeby)

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

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

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

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

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

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

Profylaxe

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

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

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

Inhibitory

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

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

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

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

Nesprávná aplikace přípravku ADVATE

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

Komplikace léčby související s použitím katétru

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

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

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

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

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

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

Hypersenzitivita

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol

Chlorid sodný

Histidin

Trehalosa

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

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

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

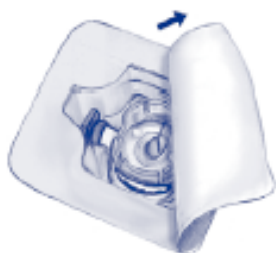
Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

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

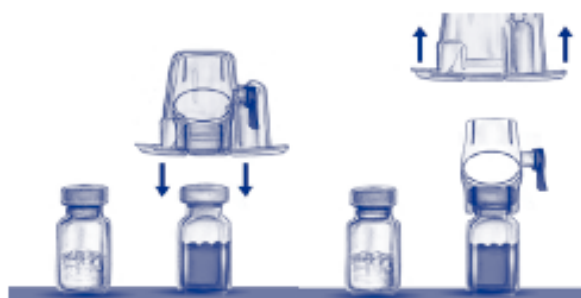
Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

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

Obr. A



Obr. B



Obr. C

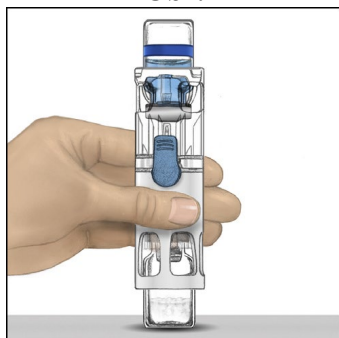


Rekonstituce se systémem BAXJECT III

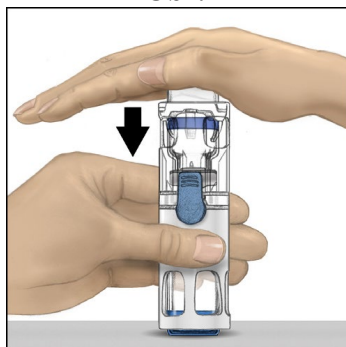
- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

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

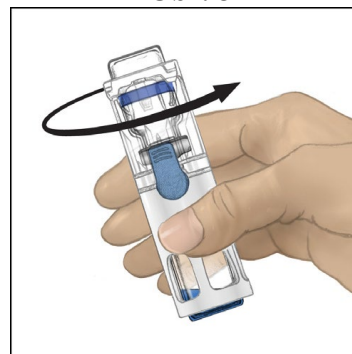
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.

Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobný prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Léčba on demand (dle potřeby)

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

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

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

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

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

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

Profylaxe

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

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

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

Inhibitory

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

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

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

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

Nesprávná aplikace přípravku ADVATE

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

Komplikace léčby související s použitím katétru

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

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

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

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

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

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

Hypersenzitivita

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol

Chlorid sodný

Histidin

Trehalosa

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku.

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

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

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

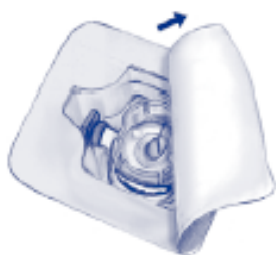
- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

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

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

Obr. A



Obr. B



Obr. C

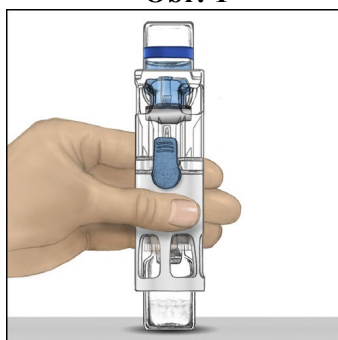


Rekonstituce se systémem BAXJECT III

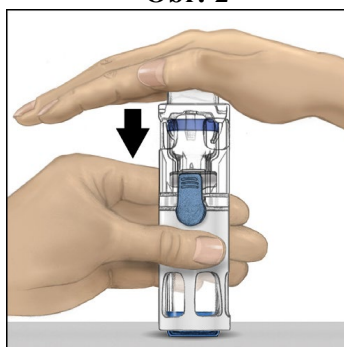
- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

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

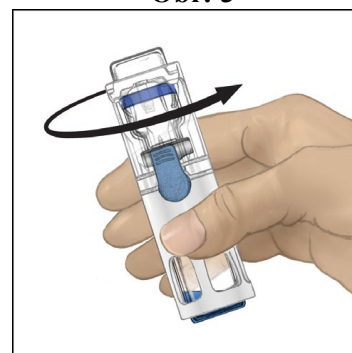
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

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

d. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADVATE 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Síla (mezinárodní jednotky, IU) se určuje chromogenním testem dle evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku ADVATE je přibližně 4 520-11 300 IU/mg proteinu.

Octocogum alfa (lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je purifikovaný protein, který má 2332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO). Přípravuje se bez přidání jakéhokoli (exogenního) lidského nebo zvířecího proteinu během buněčné kultivace, purifikace nebo konečné formulace.

Pomocné látky se známým účinkem:

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: Bílý až téměř bílý drobitý prášek.

Rozpouštědlo: Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Léčba on demand (dle potřeby)

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

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

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

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

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

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

Profylaxe

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita

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

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

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

Inhibitory

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

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

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

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

Nesprávná aplikace přípravku ADVATE

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

Komplikace léčby související s použitím katétru

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

Faktory týkající se základu, které je nutné vzít v úvahu

Sodík

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

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

Pediatrická populace:

Uvedená varování a bezpečnostní opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s přípravkem ADVATE.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ADVATE nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky specifické pro residua z výrobního procesu

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

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

Hypersenzitivita

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly zaznamenány žádné symptomy předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

Studie 060201 srovnávala dvě dlouhodobá profylaktická léčebná schémata u 53 dříve léčených pacientů (PTP) – šlo o individualizovaný režim dávkování řízený farmakokinetikou (v rozsahu 20 až 80 UI faktoru VIII na kg hmotnosti v intervalech 72 ± 6 hodin, $n = 23$) a standardní

profylaktický režim dávkování (20 až 40 UI/kg každých 48 ± 6 hodin, $n = 30$). Cílem režimu dávkování řízeného farmakokinetikou (dle specifického vzorce) bylo dosažení hladin faktoru VIII $\geq 1 \%$ při intervalu mezi dávkami o délce 72 hodin. Údaje z této studie prokazují, že je snížení krvácení u těchto dvou profylaktických režimů dávkování srovnatelné.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

Bezpečnost a hemostatická účinnost přípravku ADVATE v pediatrické populaci jsou podobné hodnotám v dospělé populaci. Úprava recovery a terminální poločas ($t_{1/2}$) byly u malých dětí (do 6 let

věku) přibližně o 20% nižší než u dospělých, což může být částečně způsobeno vyšším objemem plazmy na kilogram tělesné hmotnosti u mladších pacientů.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol

Chlorid sodný

Histidin

Trehalosa

Chlorid vápenatý

Trometamol

Polysorbát 80

Glutathion

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

ADVATE se podává intravenózně po rekonstituci přípravku

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

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

Roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeninu, nepoužívejte.

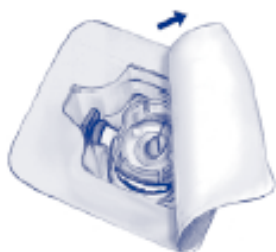
- K podání je zapotřebí použít stříkačku s konektorem luer.
- Použijte do tří hodin po rekonstituci.
- Po rekonstituci přípravek nevracejte do chladničky.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituce s pomůckou BAXJECT II

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

rozpouští rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez přítomnosti cizích částic.

Obr. A



Obr. B



Obr. C

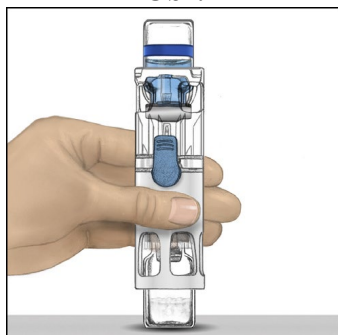


Rekonstituce se systémem BAXJECT III

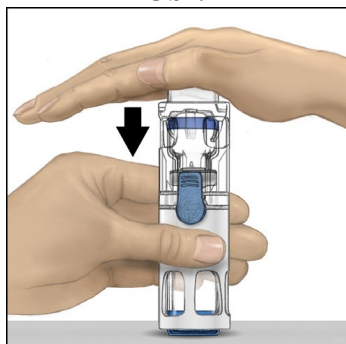
- Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

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

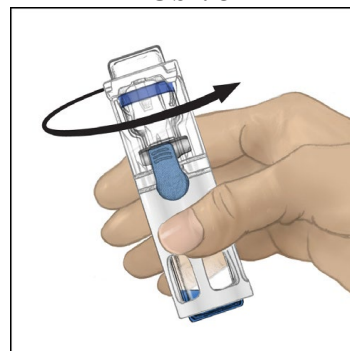
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Podávání

Použijte aseptický postup

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

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