

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa.
Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 50 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską.
Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.
Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakiegokolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).
Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).

Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej

nalegały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ^d Bardzo często (PUN) ^d
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmozżona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił

zarówno statystycznie znamienne trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwna. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.

Kod ATC: B02BD02.

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, n=23) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, n=30). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego ≥ 1%. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII ≤ 2%). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do <2 lat), młodsze dzieci (od 2 do <5 lat), starsze dzieci (od 5 do <12 lat), osoby młodociane (od 12 do <18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311, 8	1180,0 ± 432, 7	1506,6 ± 530, 0	1317,1 ± 438, 6	1538,5 ± 519, 1
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy 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

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Obliczane jako (C_{max} — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C_{max} oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

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

Rys. a



Rys. b



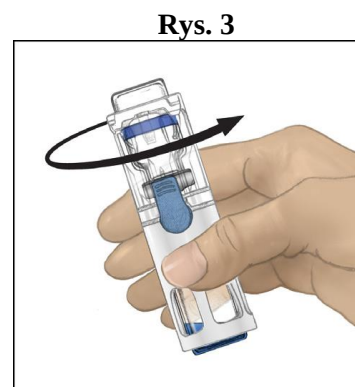
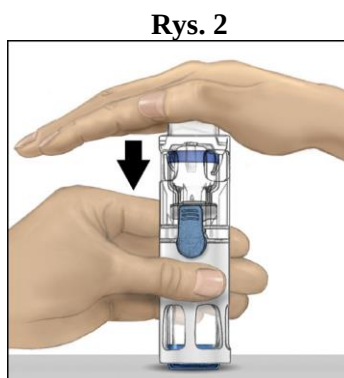
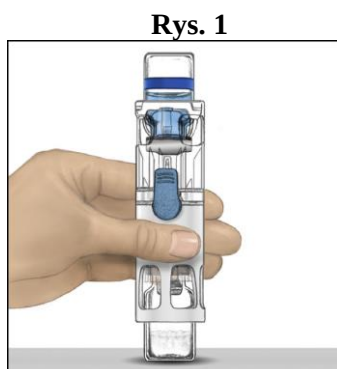
Rys. c



Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
 2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
 3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.

- Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
- Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
- Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

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

- Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
- Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
- Odłączyć strzykawkę.
- Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/001

EU/1/03/271/011

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 lipca 2023 r.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 100 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = *BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).

Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej

należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ^d Bardzo często (PUN) ^d
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmoczona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiek w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu,

wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.

Kod ATC: B02BD02.

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI

u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, $n=23$) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, $n=30$). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego $\geq 1\%$. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do < 2 lat), młodsze dzieci (od 2 do < 5 lat), starsze dzieci (od 5 do < 12 lat), osoby młodociane (od 12 do < 18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311, 8	1180,0 ± 432, 7	1506,6 ± 530, 0	1317,1 ± 438, 6	1538,5 ± 519, 1
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy 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
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnik VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Obliczane jako (C_{max} — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C_{max} oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

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

Rys. a



Rys. b



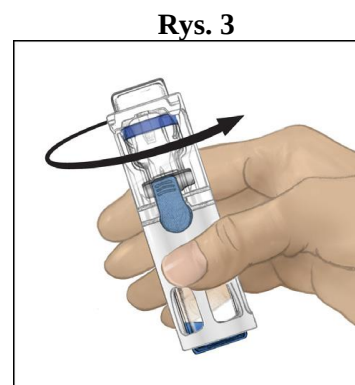
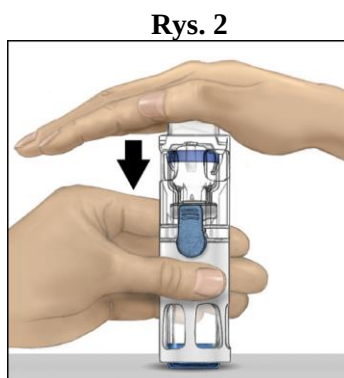
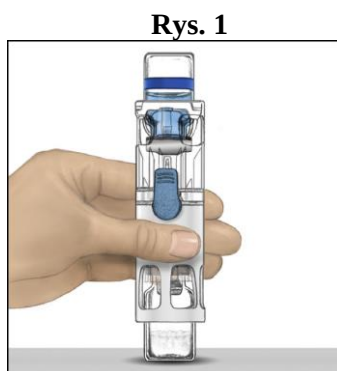
Rys. c



Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
 2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
 3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
 4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiołka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.

5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiolki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 lipca 2023 r.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 200 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = *BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).

Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej

należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ^d Bardzo często (PUN) ^d
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmoczona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu,

wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, $n=23$) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, $n=30$). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego $\geq 1\%$. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do < 2 lat), młodsze dzieci (od 2 do < 5 lat), starsze dzieci (od 5 do < 12 lat), osoby młodociane (od 12 do < 18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311, 8	1180,0 ± 432, 7	1506,6 ± 530, 0	1317,1 ± 438, 6	1538,5 ± 519, 1
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy 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

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnik VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Obliczane jako (C_{max} — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C_{max} oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

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

Rys. a



Rys. b



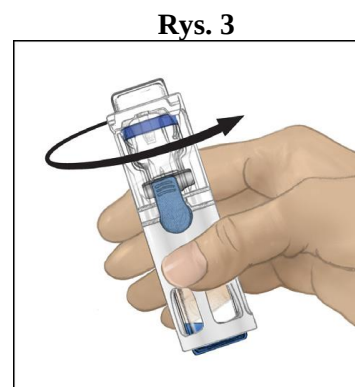
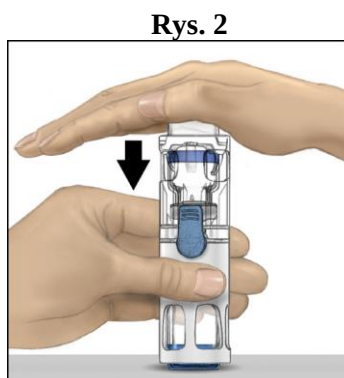
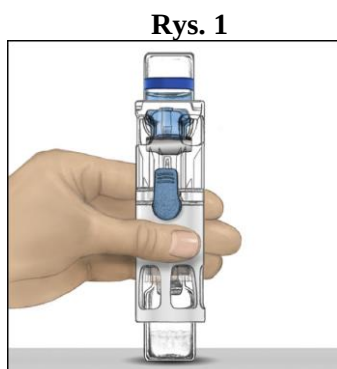
Rys. c



Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
 2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
 3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.

- Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
- Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
- Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

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

- Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
- Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
- Odłączyć strzykawkę.
- Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/003

EU/1/03/271/013

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 lipca 2023 r.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1500 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 300 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).

Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej

należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ^d Bardzo często (PUN) ^d
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Błądź	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmogućona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu,

wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, $n=23$) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, $n=30$). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego $\geq 1\%$. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do < 2 lat), młodsze dzieci (od 2 do < 5 lat), starsze dzieci (od 5 do < 12 lat), osoby młodociane (od 12 do < 18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311, 8	1180,0 ± 432, 7	1506,6 ± 530, 0	1317,1 ± 438, 6	1538,5 ± 519, 1
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy 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

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Obliczane jako (C_{max} — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C_{max} oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.

- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

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

Rys. a



Rys. b



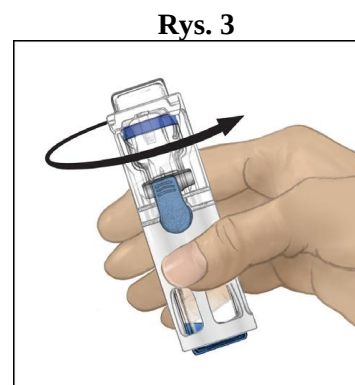
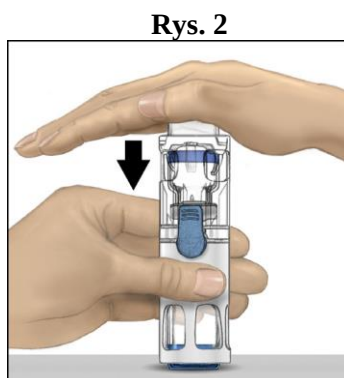
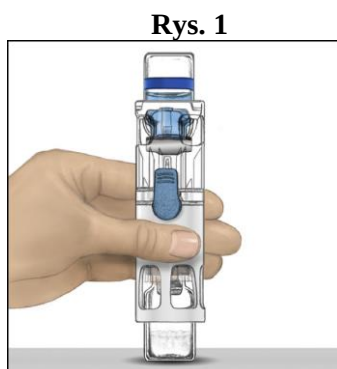
Rys. c



Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zabezpieczowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zabezpieczony blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
 2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
 3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.

- Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
- Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
- Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

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

- Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
- Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
- Odłączyć strzykawkę.
- Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/004

EU/1/03/271/014

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 lipca 2023 r.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 2000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 400 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = *BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).

Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej

należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ^d Bardzo często (PUN) ^d
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmoczona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu,

wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.

Kod ATC: B02BD02.

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

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

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami.

W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI

u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, $n=23$) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, $n=30$). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego $\geq 1\%$. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do < 2 lat), młodsze dzieci (od 2 do < 5 lat), starsze dzieci (od 5 do < 12 lat), osoby młodociane (od 12 do < 18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311, 8	1180,0 ± 432, 7	1506,6 ± 530, 0	1317,1 ± 438, 6	1538,5 ± 519, 1
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy 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
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnik VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Obliczane jako (C_{max} — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C_{max} oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

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

Rys. a



Rys. b



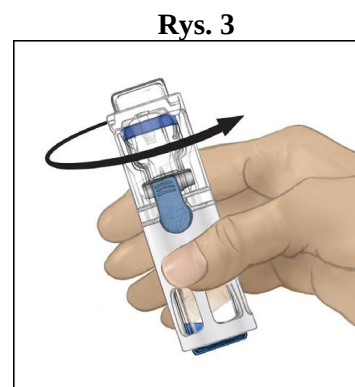
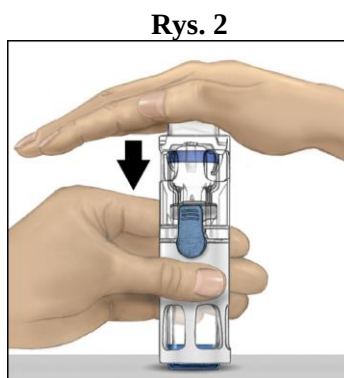
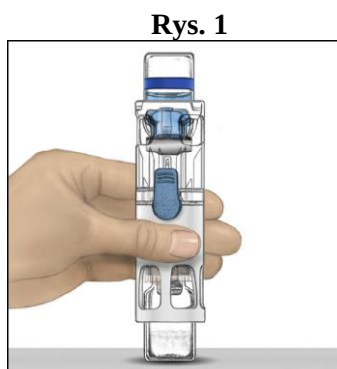
Rys. c



Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
 2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
 3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.

- Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
- Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiołki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
- Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.



Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

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

- Zdjąć niebieską nakrętkę z przyrządu BAXJECT II / systemu BAXJECT III. **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Połączyć strzykawkę z przyrządem BAXJECT II / systemem BAXJECT III.
- Całość odwrócić (aby fiolka z rekonstruowanym roztworem znalazła się na górze). Wprowadzić rekonstruowany roztwór do strzykawki przez powolne odciąganie tłoka.
- Odłączyć strzykawkę.
- Połączyć igłę motylkową ze strzykawką. Wstrzykiwać dożylnie. Roztwór należy podawać powoli, z szybkością zapewniającą pacjentowi komfort i nie przekraczającą 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania produktu ADVATE należy zbadać tętno. W przypadku znacznego przyspieszenia tętna, zmniejszenie szybkości podawania lub przerwanie wstrzykiwania zazwyczaj pozwala na szybkie ustąpienie objawów (patrz punkt 4.4 i 4.8).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/005

EU/1/03/271/015

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 lipca 2023 r.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 3000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 300 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa.
Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 600 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską.
Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około –4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).
Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ^d Bardzo często (PUN) ^d
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmozżona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub

objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamiennej tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.

Kod ATC: B02BD02.

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

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

powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, $n=23$) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, $n=30$). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego $\geq 1\%$. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do < 2 lat), młodsze dzieci (od 2 do < 5 lat), starsze dzieci (od 5 do < 12 lat), osoby młodociane (od 12 do < 18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311, 8	1180,0 ± 432, 7	1506,6 ± 530, 0	1317,1 ± 438, 6	1538,5 ± 519, 1

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy 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
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Obliczane jako (C_{max} — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C_{max} oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 5 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zapieczętowanym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

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

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

Rys. a



Rys. b



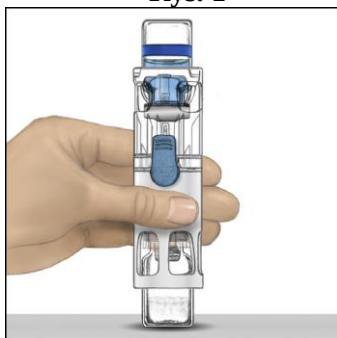
Rys. c



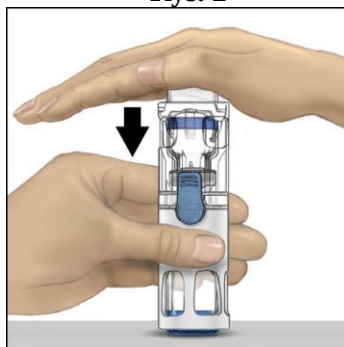
Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
 2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
 3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
 4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
 5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiolki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
 6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

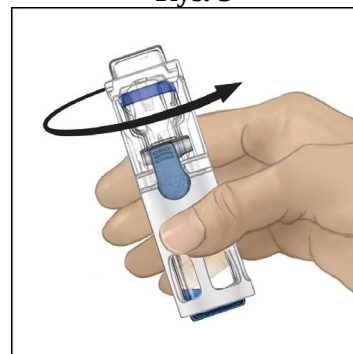
Rys. 1



Rys. 2



Rys. 3



Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 lipca 2023 r.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 250 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 125 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

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

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na

czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

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

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ^d Bardzo często (PUN) ^d
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmogućona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- Częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.

Kod ATC: B02BD02.

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

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta.

Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, $n=23$) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, $n=30$). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego $\geq 1\%$. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnik VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnik VIII $< 1\%$). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do < 2 lat), młodsze dzieci (od 2 do < 5 lat), starsze dzieci (od 5 do < 12 lat), osoby młodociane (od 12 do < 18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnik VIII $< 1\%$)					
Parametr (średnia $\pm$ odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy 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
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Obliczane jako (C_{max} — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C_{max} oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badanie tolerancji miejscowej na królikach wykazało, że produkt ADVATE odtworzony w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań jest dobrze tolerowany po podaniu dożylnym. Nieznaczne przemijające

zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia obserwowano po podaniu do tętnicy i poza żyłę. Nie obserwowano jednak powiązanych niekorzystnych zmian histopatologicznych, co wskazuje na przejściowy charakter tego zjawiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zabezpieczonym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

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

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

Rys. a



Rys. b



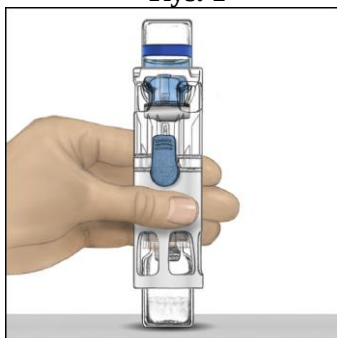
Rys. c



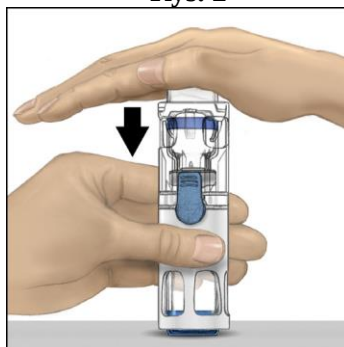
Rekonstrukcja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstrukcji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
 2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
 3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
 4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
 5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiolki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
 6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

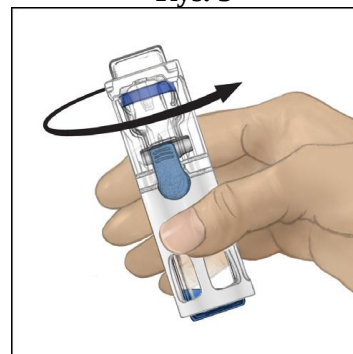
Rys. 1



Rys. 2



Rys. 3



Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 lipca 2023 r.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 250 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około –4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

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

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

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

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami

IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

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

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzano badań wpływu produktu ADVATE na reprodukcję u zwierząt. W związku z rzadkim występowaniem hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania

produktu ADVATE w okresie ciąży. Stąd też w czasie ciąży i karmienia piersią czynnik VIII należy stosować tylko w razie wyraźnej potrzeby.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ^d Bardzo często (PUN) ^d
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bladość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmozżona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziomy czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienne trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.

Kod ATC: B02BD02.

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

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta.

Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, $n=23$) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, $n=30$). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego $\geq 1\%$. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do < 2 lat), młodsze dzieci (od 2 do < 5 lat), starsze dzieci (od 5 do < 12 lat), osoby młodociane (od 12 do < 18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$)					
Parametr (średnia $\pm$ odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy 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
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Obliczane jako (C_{max} — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C_{max} oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badanie tolerancji miejscowej na królikach wykazało, że produkt ADVATE odtworzony w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań jest dobrze tolerowany po podaniu dożylnym. Nieznaczne przemijające

zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia obserwowano po podaniu do tętnicy i poza żyłę. Nie obserwowano jednak powiązanych niekorzystnych zmian histopatologicznych, co wskazuje na przejściowy charakter tego zjawiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zabezpieczonym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstituowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

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

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

Rys. a



Rys. b



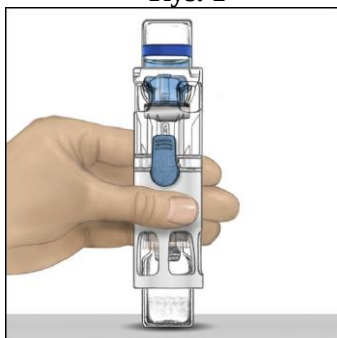
Rys. c



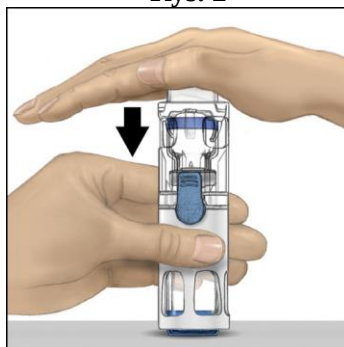
Rekonstrukcja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstrukcji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
 2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
 3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
 4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
 5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiolki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
 6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

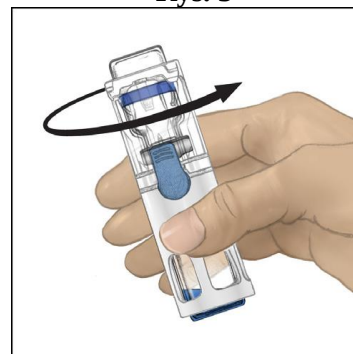
Rys. 1



Rys. 2



Rys. 3



Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 lipca 2023 r.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1000 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 500 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.
Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

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

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na

czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

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

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie przeciwciał neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ^d Bardzo często (PUN) ^d
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmogućona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- a) Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- b) U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- c) Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- d) Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne; czynnik krzepnięcia krwi VIII.

Kod ATC: B02BD02.

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

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta.

Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, $n=23$) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, $n=30$). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego $\geq 1\%$. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do < 2 lat), młodsze dzieci (od 2 do < 5 lat), starsze dzieci (od 5 do < 12 lat), osoby młodociane (od 12 do < 18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII $< 1\%$)					
Parametr (średnia $\pm$ odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy 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
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Obliczane jako (C_{max} — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C_{max} oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badanie tolerancji miejscowej na królikach wykazało, że produkt ADVATE odtworzony w 2 ml jałowej wody do wstrzykiwań jest dobrze tolerowany po podaniu dożylnym. Nieznaczone przemijające

zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia obserwowano po podaniu do tętnicy i poza żyłę. Nie obserwowano jednak powiązanych niekorzystnych zmian histopatologicznych, co wskazuje na przejściowy charakter tego zjawiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).
- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zabezpieczonym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstruowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

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

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

Rys. a



Rys. b



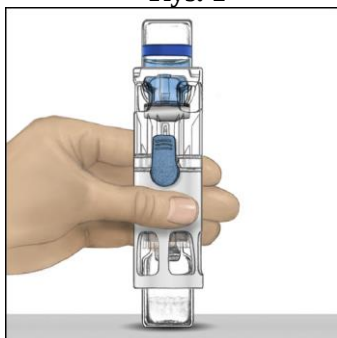
Rys. c



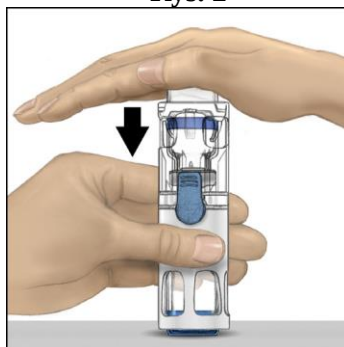
Rekonstrukcja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstrukcji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
 2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
 3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
 4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
 5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiolki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
 6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

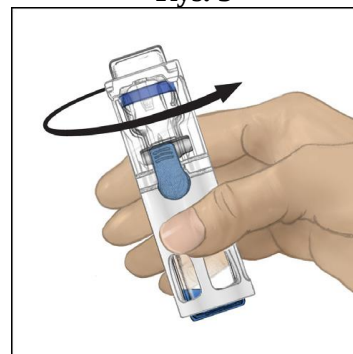
Rys. 1



Rys. 2



Rys. 3



Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 lipca 2023 r.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADVATE 1500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 1500 IU ludzkiego czynnika VIII (rDNA) oktokogu alfa. Po rekonstytucji ADVATE zawiera około 750 IU na ml ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa).

Aktywność (w IU) oznaczana jest metodą chromogenną zgodnie z Farmakopeą Europejską. Aktywność swoista produktu ADVATE wynosi około 4 520-11 300 IU/mg białka.

Oktokog alfa (ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) jest oczyszczonym białkiem zbudowanym z 2332 aminokwasów. Jest on wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Przygotowany bez dodatku jakichkolwiek (egzogennych) białek pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego w procesie hodowli komórkowej, oczyszczania lub tworzenia produktu końcowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,45 mmol sodu (10 mg) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, grudkowaty proszek.

Rozpuszczalnik: przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Produkt leczniczy ADVATE jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

Jedna jednostka międzynarodowa (IU) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze prawidłowego osocza ludzkiego.

Leczenie doraźne

Obliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparto na obserwacji empirycznej, że 1 IU czynnika VIII na 1 kg masy ciała powoduje wzrost aktywności czynnika VIII w osoczu o 2 IU/dl. Wymaganą dawkę ustala się w oparciu o następujący wzór:

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

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

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

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

Podczas leczenia, aby ustalić dawkę, jaka ma zostać podana i częstotliwość powtarzanych wstrzyknięć, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Zwłaszcza w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez analizę aktywności czynnika VIII w osoczu. Poszczególni pacjenci mogą

różnić się pod względem odpowiedzi na czynnik VIII osiągając różne poziomy odzysku w warunkach *in vivo* oraz wykazując zróżnicowane wartości czasu półtrwania.

Profilaktyka

W długookresowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, zazwyczaj stosowane dawki czynnika VIII wynoszą 20 do 40 IU na kg masy ciała w odstępach co 2 do 3 dni.

Dzieci i młodzież

W przypadku leczenia doraźnego dawkowanie u dzieci i młodzieży (od 0 do 18 lat) jest takie samo jak u dorosłych pacjentów. W profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku poniżej 6 lat zalecana dawka czynnika VIII wynosi 20 do 50 IU na kg masy ciała 3–4 razy w tygodniu.

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne, zgłaszano w przypadku produktu ADVATE. Produkt zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

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

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units* = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na

czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Niewłaściwe podanie produktu ADVATE

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

Powikłania leczenia związane z cewnikiem

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

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADVATE odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i do dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu ADVATE.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADVATE nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne z zastosowaniem produktu ADVATE obejmowały 418 osób z co najmniej jednokrotną ekspozycją na produkt ADVATE, u których odnotowano ogółem 93 działania niepożądane (*Adverse Drug Reactions, ADRs*). Do działań niepożądanych występujących najczęściej należały wytwarzanie przeciwciał neutralizujących przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (inhibitorów), ból głowy i gorączka.

Nadwrażliwość i reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczyniowy, uczucie pieczenia i klucia w miejscu infuzji, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, apatię, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) obserwuje się rzadko; w niektórych przypadkach może nastąpić progresja do ciężkiej anafilaksji (włącznie ze wstrząsem).

Możliwe jest wytworzenie przeciwciał przeciw białkom myszy i (lub) chomika i wystąpienie związanych z ich obecnością reakcji nadwrażliwości.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADVATE, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W poniższej tabeli 2 zestawiono częstości występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych. Tabela przedstawia działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i zalecane terminy).

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

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Niezbyt często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL) ^d Bardzo często (PUN) ^d
	Zapalenie naczyń chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
	Nadwrażliwość ^c	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Upośledzenie pamięci	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Migrena	Niezbyt często

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych oraz z doniesień spontanicznych		
Wzorzec MedDRA klasyfikacji układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania^a
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zapalenie oka	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń	Krwiak	Niezbyt często
	Uderzenia gorąca	Niezbyt często
	Bładość	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Niezbyt często
	Ból w górnej części brzucha	Niezbyt często
	Nudności	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Wzmogućona potliwość	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Często
	Obrzęk kończyn	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
	Nieprawidłowe samopoczucie	Niezbyt często
	Krwiak w miejscu nakłucia naczynia	Niezbyt często
	Zmęczenie	Nieznana
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Nieznana
	Złe samopoczucie	Nieznana
Badania	Zwiększenie liczby monocytów	Niezbyt często
	Obniżenie poziomu czynnika krzepnięcia VIII ^b	Niezbyt często
	Obniżenie hematokrytu	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badania laboratoryjnego	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i komplikacje po zabiegach	Powikłania pozabiegowe	Niezbyt często
	Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często
	Reakcja w miejscu zabiegu	Niezbyt często

- Obliczono w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów, którzy otrzymali produkt ADVATE (418).
- U jednego pacjenta podczas ciągłej infuzji ADVATE po zabiegu chirurgicznym (10 - 14 dni po zabiegu) nastąpiło niespodziewane obniżenie poziomów czynnika krzepnięcia VIII. W tym okresie przez cały czas utrzymywano hemostazę i zarówno poziom czynnika VIII w osoczu jak i wartość klirensu powróciły do wartości prawidłowych do 15 dnia po zabiegu. Oznaczenia inhibitora czynnika VIII przeprowadzone po zakończeniu ciągłej infuzji i na zakończenie badania dały wynik ujemny.
- Działania niepożądane objaśniono w punkcie poniżej.
- Częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane swoiste dla pozostałości z procesu wytwarzania

Spośród 229 leczonych pacjentów, u których przeprowadzono ocenę przeciwciał na białko komórek jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese hamster ovary*), 3 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową dotyczącą miana przeciwciał, 4 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta stwierdzono i jedno, i drugie, lecz bez innych oznak lub objawów klinicznych. Wśród 229 leczonych pacjentów, którzy zostali poddani badaniu na przeciwciała wobec mysich IgG, 10 wykazało statystycznie znamienne tendencję wzrostową, 2 wykazało podtrzymane wartości szczytowe lub przejściowe impulsy, a u jednego pacjenta wystąpił zarówno statystycznie znamienny trend wzrastający jak i podtrzymana wartość szczytowa w poziomie przeciwciał. Czterech spośród tych pacjentów zgłosiło pojedyncze przypadki pokrzywki, świądu, wysypki oraz nieznaczne podwyższenie liczby granulocytów we krwi, wobec wielokrotnych ekspozycji na produkt stosowany w badaniu klinicznym.

Nadwrażliwość

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Oktokog alfa jest glikoproteiną składającą się z 2 332 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej rzędu 280 kD. Oktokog alfa po podaniu w postaci infuzji pacjentowi choremu na hemofilię, wiąże się z endogennym czynnikiem von Willebranda w układzie krążenia pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając

przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może tworzyć się skrzep. Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, w którym występuje obniżony poziom aktywności czynnika VIII i objawia się obfitym krwawieniem do wnętrza stawów, mięśni lub organów wewnętrznych występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom czynnika VIII w osoczu podwyższa się stosując leczenie zastępcze, w ten sposób umożliwia się czasową korektę niedoboru czynnika VIII oraz wpływa na skłonność do występowania krwawień.

Zebrano dane na temat indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z inhibitorami. W badaniu 060103 podgrupy nieleczonych wcześniej pacjentów udokumentowano leczenie ITI u 11 nieleczonych wcześniej pacjentów. Retrospektywną analizę obserwacji przeprowadzono u 30 uczestników w wieku dziecięcym w trakcie ITI (w badaniu 060703). W danych rejestrowych dotyczących prospektywnych badań nieinterwencyjnych (PASS-INT-004) udokumentowano leczenie ITI u 44 uczestników w wieku dziecięcym i dorosłych, z których 36 ukończyło leczenie ITI. Dane wskazują na możliwość uzyskania tolerancji immunologicznej.

W badaniu 060201 porównano dwa schematy długotrwałego leczenia profilaktycznego u 53 uprzednio leczonych pacjentów: zindywidualizowany schemat dawkowania w zależności od parametrów farmakokinetycznych (w zakresie od 20 do 80 IU czynnika VIII na kg masy ciała co 72 ± 6 godzin, $n=23$) i standardowy schemat dawkowania stosowany w ramach profilaktyki (od 20 do 40 IU/kg co 48 ± 6 godzin, $n=30$). Celem leczenia w przypadku schematu dawkowania zależnego od parametrów farmakokinetycznych (ustalanego zgodnie z określonym wzorem) było utrzymanie minimalnego poziomu czynnika VIII w ciągu 72-godzinnych okresów między poszczególnymi dawkami wynoszącego $\geq 1\%$. Dane uzyskane w tym badaniu wskazują, że oba schematy dawkowania w leczeniu profilaktycznym są porównywalne pod względem zmniejszania częstości krwawień.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADVATE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII) w zakresie „indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII), u których nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII” oraz „leczenia i profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII)” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wszystkie badania farmakokinetyczne ADVATE przeprowadzono z udziałem uprzednio leczonych pacjentów z ciężką lub średnio ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnik VIII $\leq 2\%$). Analizę próbek osocza przeprowadzano w laboratorium centralnym stosując jednoetapowy test krzepnięcia.

Do analiz w populacji zgodnej w protokołem badania włączono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych uzyskane u 195 pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom wyjściowy czynnik VIII $< 1\%$). W tych analizach wyróżniono następujące kategorie: niemowlęta (od 1 miesiąca do < 2 lat), młodsze dzieci (od 2 do < 5 lat), starsze dzieci (od 5 do < 12 lat), osoby młodociane (od 12 do < 18 lat), dorośli (18 lat i starsi) w celu podsumowania parametrów farmakokinetycznych, przy czym wiek definiowano jako wiek w momencie infuzji.

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnik VIII $< 1\%$)					
Parametr (średnia $\pm$ odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Całkowite AUC (IU*h/dl)	1362,1 $\pm$ 311, 8	1180,0 $\pm$ 432, 7	1506,6 $\pm$ 530, 0	1317,1 $\pm$ 438, 6	1538,5 $\pm$ 519, 1

Tabela 3 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych ADVATE w różnych grupach wiekowych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (poziom wyjściowy czynnika VIII < 1%)					
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Niemowlęta (n=5)	Młodsze dzieci (n=30)	Starsze dzieci (n=18)	Osoby młodociane (n=33)	Dorośli (n=109)
Skorygowany odzysk, narastająco (Adjusted Incremental Recovery), przy 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
Okres półtrwania (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maksymalne stężenie w osoczu po infuzji (IU/dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Średni czas przebywania leku w organizmie (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Klirens (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Obliczane jako (C_{max} — poziom wyjściowy czynnika VIII) podzielony przez dawkę w IU/kg, gdzie C_{max} oznacza maksymalny poziom czynnika VIII po infuzji.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol

Sodu chlorek

Histydyna

Trehaloza

Wapnia chlorek

Trometamol

Polisorbat 80

Glutation (zredukowany).

Rozpuszczalnik

Jałowa woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

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

W okresie ważności produkt można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez pojedynczy okres nieprzekraczający 6 miesięcy. Datę zakończenia przechowywania przez 6 miesięcy w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Produktu nie wolno ponownie umieszczać i przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: w celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę produktu w pudełku.

Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: w celu ochrony przed światłem przechowywać zapieczętowany blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zarówno fiolka z proszkiem jak i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika wykonane są ze szkła rodzaju I zamkniętego korkami z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej. Produkt jest dostarczany w jednej z następujących konfiguracji:

- Produkt ADVATE z przyrządem BAXJECT II: każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę zawierającą 2 ml rozpuszczalnika i przyrząd do rekonstytucji preparatu (BAXJECT II).

- Produkt ADVATE w systemie BAXJECT III: każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w zabezpieczonym blistrze (fiolka z proszkiem i fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika są fabrycznie zmontowane z przyrządem do rekonstytucji).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

ADVATE należy podawać dożylnie po rekonstytucji produktu.

Rekonstruowany roztwór należy obejrzeć celem wykrycia nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i (lub) zmiany barwy. Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

- W celu podania należy użyć strzykawki z końcówką typu luer.
- Stosować w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Roztworu po rekonstytucji nie przechowywać w lodówce.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja za pomocą przyrządu BAXJECT II

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

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

Rys. a



Rys. b



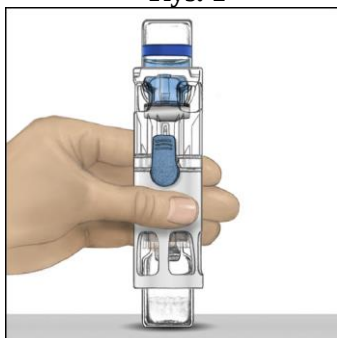
Rys. c



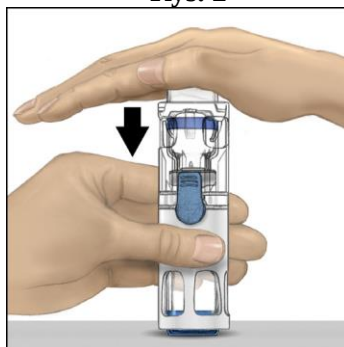
Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

- Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie zapieczętowana.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć zapieczętowany blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem zmontowane fabrycznie z przyrządem do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (od 15 do 25°C).
 2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
 3. Otworzyć opakowanie produktu ADVATE odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
 4. Umieścić produkt ADVATE na płaskiej powierzchni z fiolką rozpuszczalnika znajdującą się na górze (Rys. 1). Fiolka rozpuszczalnika ma niebieski pasek. Nie zdejmować niebieskiego wieczka do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
 5. Przytrzymując jedną ręką produkt ADVATE w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę rozpuszczalnika, aż system całkowicie zapadnie się i rozpuszczalnik będzie spływał do fiolki produktu ADVATE (Rys. 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
 6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym dopóki cały materiał nie rozpuści się. Należy upewnić się, że proszek ADVATE rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej rekonstruowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zazwyczaj w ciągu mniej niż 1 minuty). Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

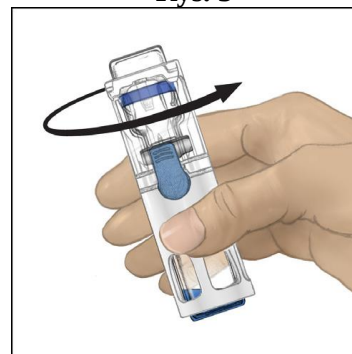
Rys. 1



Rys. 2



Rys. 3



Podawanie

Stosować technikę aseptyczną

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/271/010
EU/1/03/271/020

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

Data pierwszego pozwolenia: 2 marca 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 lipca 2023 r.

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