

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 250 i.j./5 mL,
Pakovanje: bočica sa praškom i bočica sa rastvaračem, 1x 5mL

Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 500 i.j./5 mL,
Pakovanje: bočica sa praškom i bočica sa rastvaračem, 1x 5mL

Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1000 i.j./5 mL,
Pakovanje: bočica sa praškom i bočica sa rastvaračem, 1x 5mL

Proizvođač: **BAXTER S.A.**

Adresa: **Bd Rene Branquart 80, Lessines, Belgija**

Podnosilac zahteva: **FARMIX D.O.O.**

Adresa: **Koče Kapetana 36, Beograd**

1. IME LEKA

Advate, 250 i.j./5mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju,
Advate, 500 i.j./5mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
Advate, 1000 i.j./5mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: oktokog alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica nominalno sadrži 250 i.j. humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), oktokog alfa. Lek Advate sadrži približno 50 i.j. po mL humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), oktokog alfa posle rastvaranja. Jedna bočica nominalno sadrži 500 i.j. humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), oktokog alfa. Lek Advate sadrži približno 100 i.j. po mL humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), oktokog alfa posle rastvaranja. Jedna bočica nominalno sadrži 1000 i.j. humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), oktokog alfa. Lek Advate sadrži približno 200 i.j. po mL humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), oktokog alfa posle rastvaranja.

Jačina (internacionalne jedinice) se određuje hromogenim testom po Evropskoj farmakopeji. Specifična aktivnost leka Advate je približno 4000-10000 i.j./mg proteina.

Oktokog alfa (humani faktor koagulacije VIII (rDNK)) je prečišćen protein koji se sastoji od 2332 amino kiseline. On je proizveden u ćelijama jajnika kineskog hrčka (CHO) rekombinantnom DNK tehnologijom. Lek je proizveden bez dodatka (egzogenih) proteina humanog ili životinjskog porekla u toku procesa ćelijskog kultivisanja, prečišćavanja ili u finalnoj formulaciji.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: 0,45 mmol natrijuma (10 mg) po bočici.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, pogledati deo 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak za rastvor za injekciju: prašak bele, do skoro bele boje.

Rastvarač za rastvor za injekciju: bistar, bezbojan rastvor bez prisustva čestica.

Rekonstituisani rastvor: bistar, bezbojan rastvor, bez prisustva čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (kongenitalni nedostatak faktora VIII).

Lek Advate je namenjen za upotrebu kod svih starosnih grupa.

4.2. Doziranje i način primene

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

Terapija lekom Advate se mora sprovesti pod nadzorom lekara sa iskustvom u terapiji hemofilije i sa direktno dostupnom podrškom za oživljavanje u slučaju anafilaktičkog šoka.

Doziranje

Doza i trajanje supstitucione terapije zavise od ozbiljnosti nedostatka faktora VIII, mesta i obima krvarenja i od kliničkog stanja pacijenta.

Broj jedinica faktora VIII se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j.), prema standardima SZO za proizvode faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi se izražava u procentima (u odnosu na normalnu humanu plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na internacionalni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora VIII je ekvivalentna količini faktora VIII u 1 mL normalne humane plazme.

Terapija krvarenja

Određivanje potrebne doze faktora VIII se zasniva na empirijskom zaključku da 1 i.j. faktora VIII po kg telesne mase povećava nivo aktivnosti faktora VIII u plazmi za 2 i.j./dL. Potrebna doza se određuje pomoću sledeće formule:

Potrebna doza (i.j.)= telesna masa (kg) x potrebno povećanje faktora VIII (%) x 0,5

U slučaju sledećih pojava krvarenja, aktivnost faktora VIII ne sme da padne ispod datog nivoa aktivnosti plazme (u % u odnosu na normalne vrednosti ili u i.j./dL) za vreme posmatranog perioda. Sledeća tabela 1 može da se koristi kao vodič za doziranje kod epizodnih krvarenja i operacija:

Tabela 1 Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i u operacijama		
Stepen krvarenja/ tip hirurške procedure	Željeni nivo faktora VIII (% ili i.j./dL)	Frekvencija doziranja (sati) /trajanje terapije (dani)
Krvarenja		
Rana hemartroza, krvarenje u mišićima ili oralno krvarenje	20-40	Ponavljati davanje injekcije svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata za pacijente uzrasta ispod 6 godina) najmanje 1 dan, sve dok epizoda krvarenje koja se manifestuje bolom, ne prestane ili dok se ne postigne izlečenje.
Obimnija hemartroza, krvarenja u mišićima ili hematomi.	30-60	Ponavljati davanje injekcije svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata za pacijente uzrasta ispod 6 godina) u toku 3-4 dana do prestanka bola ili akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život	60-100	Ponavljati davanje injekcije svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati za pacijente uzrasta ispod 6 godina),

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

		sve dok se opasnost ne otkloni.
Operacije		
<i>Manje</i> Uključujući vađenje zuba	30-60	Svakih 24 sata (12 do 24 sata za pacijente uzrasta ispod 6 godina) najmanje 1 dan, sve dok se ne postigne izlečenje.
<i>Veće</i>	80-100 (pre i postoperativno)	Ponavljati davanje injekcije svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata za pacijente uzrasta ispod 6 godina) sve do ogovarajućeg zarastanja rane, a onda nastaviti terapiju još najmanje 7 dana da bi se održala aktivnost faktora VIII na 30-60% (i.j/dL).

Doza i dozni intervali moraju se uvek usklađivati prema kliničkom odgovoru kod svakog pacijenta individualno. Pod određenim okolnostima (npr. u prisustvu inhibitora niskog titra) mogu biti potrebne veće doze od doza izračunatih pomoću formule.

Za vreme trajanja terapije, preporučuje se odgovarajuće određivanje nivoa faktora VIII u plazmi da bi se pratila doza koja se primenjuje i frekvencija ponavljanja injekcije. Posebno u slučaju velikih hirurških operacija, obavezno je precizno praćenje supstitucione terapije pomoću ispitivanja aktivnosti faktora VIII u plazmi. Pojedini pacijenti mogu različito reagovati na faktor VIII, što dovodi do različitog nivoa *in vivo* oporavka (*recovery*) i različitih vrednosti poluvremena eliminacije.

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom A, uobičajena doza je 20 do 40 i.j. faktora VIII po kg telesne mase u intervalima 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Za terapiju krvarenja doziranje kod pedijatrijskih pacijenata se ne razlikuje od doziranja kod odraslih. Kod pacijenata uzrasta ispod 6 godina, za profilaksu se proporučuju doze od 20 do 50 i.j. faktora VIII po kg telesne mase 3 do 4 puta nedeljno.

Način primene:

Lek Advate se primenjuje intravenski. Ukoliko lek primenjuje lice koje nije medicinske profesije, neophodna je odgovarajuća obuka.

Brzina primene leka se određuje tako da bude prijatna za pacijenta, maksimalno do 10 mL/min.

Posle rastvaranja, rastvor je bistar, bezbojan, bez prisustva stranih čestica i ima vrednost pH između 6,7-7,3. Za

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

uputstvo za pripremu leka pre upotrebe, pogledati odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, ili na neku od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku 6.1 ili na proteine miša ili hrčka.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Preosetljivost

Alergijske reakcije tipa hipersenzitivnosti, uključujući anafilaksu, zabeležene su sa lekom Advate. Lek sadrži proteine miša i hrčka u tragovima. Ukoliko se pojave simptomi preosetljivosti, pacijente treba savetovati da odmah prestanu sa upotrebom ovog leka i da odmah obaveste svog lekara. Pacijente treba upoznati sa ranim znacima reakcija preosetljivosti uključujući urtikariju, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje, hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju šoka, treba primeniti uobičajenu medicinsku terapiju.

Inhibitori

Nastajanje neutralizujućih antitela (inhibitora) faktora VIII je poznata komplikacija u terapiji pacijenata sa hemofilijom A. Ovi inhibitori su obično IgG imunoglobulini usmereni protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII, što se izražava u Bethesda jedinicama (B.j.) po mL plazme, određenim pomoću modifikovane analize. Prisustvo inhibitora faktora VIII kod pacijenata se može manifestovati kao nedovoljan klinički odgovor. U ovim slučajevima, preporučuje se da se kontaktira centar specijalizovan za lečenje hemofilije. Rizik od pojave inhibitora je u korelaciji sa stepenom izloženosti faktoru VIII, kao i sa drugim genetskim faktorima i faktorima sredine; ovaj rizik je najveći posle prvih 20 dana tretmana. Retko se inhibitori mogu javiti posle prvih 100 dana izlaganja.

Primećeni su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska sa jednog proizvoda faktora VIII, na drugi, kod pacijenata prethodno lečenih sa više od 100 dana izlaganja, koji su već imali razvoj inhibitora. Zbog toga se preporučuje pažljivo praćenje svih pacijenata na razvoj inhibitora posle svakog prelaska na novi proizvod.

Uopšteno, svi pacijenti tretirani sa faktorom koagulacije VIII treba pažljivo da se prate radi eventualnog razvoja inhibitora, odgovarajućim kliničkim metodama i laboratorijskim testovima. Ako očekivani nivoi aktivnosti faktora VIII u plazmi nisu postignuti, ili ako se krvarenje ne može kontrolisati odgovarajućom dozom, treba uraditi testove da bi se utvrdilo prisustvo inhibitora VIII. Kod pacijenata sa visokim nivoom inhibitora, supstituciona terapija faktorom VIII može biti neuspešna i moraju se razmotriti druge terapijske mogućnosti. Lečenje takvih pacijenata treba da sprovedu lekari sa iskustvom u lečenju pacijenata sa hemofilijom i pacijenata sa inhibitorima faktora VIII.

Komplikacije lečenja vezane za upotrebu katetera

Ako se zahteva primena centralnog venskog katetera (CVAD), treba uzeti u obzir rizik od komplikacija vezanih za CVAD uključujući lokalne infekcije, bakteremiju i trombozu na mestu katetera.

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

Mere predostrožnosti sa pomoćnim supstancama

Posle rastvaranja, ovaj lek sadrži 0,45 mmol natrijuma (10 mg) po bočici. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti sa smanjenim unosom natrijuma.

Strogo se preporučuje da se, svaki put kada se lek Advate primeni pacijentu, zabeleži ime i broj serije leka da bi se održala sledljivost između pacijenta i primenjene serije leka.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mere opreza se odnose i na decu i na odrasle.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcija sa lekom Advate.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Studije na životinjama nisu izvođene sa faktorom VIII. Bazirano na retkoj pojavi hemofilije A kod žena, iskustvo u primeni leka Advate kod žena u toku trudnoće nije poznato. Prema tome, faktor VIII treba da se koristi za vreme trudnoće i dojenja samo kada je to apsolutno neophodno.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Advate nema uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim studijama sa lekom Advate, koje su uključivale 418 pacijenata koji su bar jednom bili izloženi leku Advate, zabeleženo je ukupno 93 neželjene reakcije na lek. Neželjene reakcije na lek koje su se javile sa najvišom frekvencijom bile su razvoj neutrališućih antitela na faktor VIII (inhibitori), glavobolja i groznica.

Preosetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključiti angioedem, žarenje i peckanje na mestu primene infuzije, drhtavicu, crvenilo, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u grudima, golicanje, povraćanje, zviždanje) su retko primećene, a u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilakse (uključujući šok).

Može se primetiti razvoj antitela na proteine miša i/ili hrčka sa povezanim reakcijama preosetljivosti.

Pacijenti sa hemofilijom A mogu razviti neutrališuća antitela (inhibitore) na faktor VIII. Ako se takvi inhibitori pojave, to će se manifestovati neadekvatnim kliničkim odgovorom. U takvim slučajevima, savetuje se da se pozove specijalizovani centar za hemofiliju.

Tabelarni prikaz sažetka neželjenih dejstava

Sledeća tabela 2 pokazuje frekvenciju neželjenih reakcija u toku kliničkih studija i iz spontanog prijavljivanja.

Tabela je u saglasnosti sa MedDRA klasifikacijom sistema organa (SOC i i preferirani termini).

Učestalost je određena korišćenjem sledećih kriterijuma: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 2 Učestalost neželjenih reakcija (ADR) u toku kliničkih studija i iz spontanog prijavljivanja		
MedDRA klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Frekvencija^a
Infekcije i infestacije	Influenca	Povremeno
	Laringitis	Povremeno
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Inhibicija faktora VIII ^c	Često
	limfangitis	Povremeno
Poremećaji imunog sistema	Anafilaktička reakcija	Nepoznata
	Preosetljivost ^c	Nepoznata
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često
	Vrtoglavica	Povremeno
	Poremećaj pamćenja	Povremeno
	Sinkopa	Povremeno
	Tremor	Povremeno
	Migrena	Povremeno
	Dizgeuzija	Povremeno
Poremećaji na nivou oka	Inflamacija očiju	Povremeno
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremeno
Vaskularni poremećaji	Hematom	Povremeno
	Naleti vrućine	Povremeno
	Bledilo	Povremeno
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	Dispnea	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Povremeno
	Bol u gornjem abdomenu	Povremeno
	Nauzeja	Povremeno
	Povraćanje	Povremeno
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Povremeno
	Osip	Povremeno
	Hiperhidroza	Povremeno
	Urtikarija	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija	Često
	Periferni edem	Povremeno
	Bol u grudima	Povremeno
	Nelagodnost u grudima	Povremeno
	Drhtavica	Povremeno
	Nelagodan osećaj	Povremeno

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

	Hemotom na mestu uboda	Povremeno
	Zamor	Nepoznata
	Reakcija na mestu primene	Nepoznata
	Osećaj slabosti	Nepoznata
Laboratorijska ispitivanja	Povećan broj monocita	Povremeno
	Smanjen nivo koagulacionog faktora VIII ^b	Povremeno
	Smanjen hematokrit	Povremeno
	Poremećaj vrednosti dobijenih laboratorijskim testovima	Povremeno
Povrede, trovanja, i proceduralne komplikacije	Post-proceduralna komplikacija	Povremeno
	Post-proceduralna hemoragija	Povremeno
	Proceduralne reakcije na mestu primene	Povremeno

- Izračunato u odnosu na ukupan broj ispitanika koji su primili Advate (418)
- Neočekivano smanjenje nivoa koagulacionog faktora VIII u plazmi se javilo kod jednog pacijenta tokom kontinuirane infuzije leka Advate nakon operacije (postoperativni dani 10-14). Hemostaza je održavana tokom celog ovog perioda i nivoi faktora VIII u plazmi kao i brzina klirensa su se vratili na odgovarajući nivo 15 dana, postoperativno. Ispitivanja inhibitora faktora VIII, koja su izvedena posle kontinuirane infuzije i na kraju studije, bila su negativna na inhibitore faktora VIII.
- neželjena dejstva opisana u nastavku

Opis odabranih neželjenih dejstava

Razvoj inhibitora

Zabeležen je razvoj inhibitora kod prethodno lečenih pacijenata (PTPs) i kod prethodno nelečenih pacijenata (PUPs). Za detalje pogledajte odeljak 5.1 (Farmakodinamski podaci) i odeljak 4.4 (Posebna upozorenja i mere opreza).

Neželjena dejstva karakteristična za rezidue iz procesa proizvodnje

Od 229 pacijenata kod kojih je ispitano prisustvo antitela na proteine ćelija ovarijuma kineskog hrčka (CHO) pokazano je da su tri pacijenta imala statistički značajno povećanje titra, četvero je bilo sa održivim pikovima ili prolaznim odstupanjima (*spikes*) i jedan pacijent je imao oba znaka, ali bez kliničkih simptoma. Od 229 tretiranih pacijenata koji su bili ispitani na prisustvo antitela na IgG miša, 10 je pokazalo statistički značajno povećanje titra, a 2 su pokazala održive pikove ili prolazna odstupanja. Jedan pacijent je imao oba znaka. Kod četvero od ovih pacijenata, nakon ponavljanja izlaganja leku koji se ispitivao u studiji, zabeleženi su izolovani slučajevi urtikarije, pruritusa, osipa, i blago povišen broj eozinofila.

Hipersenzitivnost

Alergijske reakcije uključuju anafilaksu i manifestuju se kao vrtoglavica, parestezija, osip, naleti vrućine, oticanje lica, urtikarija i pruritus.

Pedijatrijska populacija

Pored razvoja inhibitora kod prethodno nelečenih pedijatrijskih pacijenata (PUPs), i komplikacija vezanih za upotrebu katetera, u kliničkim studijama nisu primećene razlike u neželjenim dejstvima koje zavise od životnog

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

doba.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
Fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu zabeleženi simptomi predoziranja sa koagulacionim faktorom VIII, rekombinantnim.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici; faktori koagulacije krvi

ATC kod: B02BD02

Kompleks faktor VIII/von Willebrand-ov faktor sadrži dva molekula (faktor VIII i von Willebrand-ov faktor) sa različitim fiziološkim funkcijama. Lek Advate sadrži koagulacioni faktor VIII, rekombinanti (oktokog alfa), glikoprotein koji je biloški ekvivalentan faktoru VIII, glikoproteinu nađenom u humanoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji sadrži 2332 aminokiselina sa približnom molekulskom masom od 280 kD. Kada se primeni infuzija pacijentu obolelom od hemofilije, faktor VIII se vezuje za endogeni von Willebrand-ov faktor u cirkulaciji pacijenta. Aktivirani faktor VIII služi kao kofaktor za aktivirani faktor IX, ubrzavajući konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X konvertuje protrombin u trombin. Trombin zatim konvertuje fibrinogen u fibrin i ugrušak se može formirati. Hemofilija A je nasledni poremećaj koagulacije krvi zavisan od pola, a posledica je smanjenog nivoa faktora VIII što dovodi do profuznog krvarenja u zglobovima, mišićima ili unutrašnjim organima, bilo spontano, bilo kao rezultat povreda ili hiruških intervencija. Supstitucionom terapijom povećava se nivo faktora VIII u plazmi i na taj način se privremeno koriguje nedostatak faktora VIII i sklonost ka krvarenju.

Razvoj inhibitora

Imunogenost leka Advate je ispitana kod prethodno lečenih pacijenata. Za vreme kliničkih ispitivanja sa lekom Advate kod 233 pacijenta, dece i odraslih [(deca starosti 0-16) i odrasli (starosti preko 16 godina)], kojima je dijagnostifikovana teška hemofilija A (faktor VIII<1%), sa prethodnim izlaganjem koncentratima faktora VIII ≥ 150 dana za odrasle i stariju decu i ≥ 50 dana za decu mlađu od 6 godina, kod jednog pacijenta je došlo do razvoja niskog titra inhibitora (2,4 B.j. određeno u modifikovanoj analizi po Bethesda) posle 26 dana izlaganja

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

leku Advate. Naredni testovi na inhibitore kod pacijenata nakon napuštanja studije su bili negativni. U svim studijama, srednje vreme izlaganja leku Advate je bilo 97,0 dana izlaganja po pacijentu (u opsegu 1 do 709) za prethodno lečene pacijente. Sveobuhvatna incidenca razvoja bilo kog inhibitora na faktor VIII (nizak ili visok) je bila 0,4% (1 od 233).

U završenoj nekontrolisanoj studiji 060103, 16 od 45 (35,6%) prethodno netretiranih pacijenata sa teškom hemofilijom A (FVIII<1%) i najmanje 25 dana izlaganja faktoru VIII razvili su inhibitore: 7 pacijenata (15,6%) je razvilo inhibitore visokog titra i 9 pacijenata (20%) je razvilo nizak titar inhibitora, od kojih je 1 klasifikovan kao prolazni inhibitor.

Faktori rizika vezani za razvoj inhibitora u ovoj studiji uključuju ispitanike koji nisu bele rase, postojanje inhibitora u porodičnoj anamnezi i intenzivnu terapiju visokim dozama u toku prvih 20 dana izlaganja. Kod 20 ispitanika koji nisu imali ove faktore rizika, nije došlo do razvoja inhibitora.

Sakupljeni su podaci o indukciji imune tolerancije (ITI) kod pacijenata sa inhibitorima. U okviru podstudije PUP studije 060103, zabeležena je ITI terapija kod 11 prethodno nelečenih pacijenata. Urađen je i pregled retrospektivnog dijagrama za 30 pacijenta na ITI (studija 060703) i sakupljanje podataka je u toku.

U studiji 060201, kod 53 PTP pacijenta upoređene su dve dugoročne šeme profilakse: individualan režim doziranja zasnovan na farmakokinetici (u opsegu 20 do 80 i.j. faktora VIII po kg telesne mase u intervalima 72±6 sati, n=23) sa standardnim profilaktičnim režimom doziranja (20 do 40 i.j/kg svaka 48±6 sati, n=30). Režim doziranja zasnovan na farmakokinetici (u skladu sa specifičnom formulom) je ciljan da održi faktor VIII na nivou ≥1% u intervalu između doza od 72 sata. Podaci iz ove studije pokazuju da su dva profilaktička režima doziranja uporediva u pogledu smanjenja stope krvarenja.

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata studija sa lekom Advate za sve podgrupe pedijatrijske populacije sa hemofilijom A (kongenitalni nedostatak faktora VIII) kod "indukcije imune tolerancije (ITI) kod pacijenata sa hemofilijom A (kongenitalni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" i "terapiji i profilaksi krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (kongenitalni nedostatak faktora VIII)" (videti odeljak 4.2. za informacije o upotrebi u pedijatriji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Sve farmakokinetičke studije sa lekom Advate su rađene sa prethodno lečenim pacijentima koji imaju tešku ili srednje tešku hemofiliju A (početna vrednost za faktor VIII ≤2%). Analiza uzoraka plazme je rađena u centralnoj laboratoriji koristeći jednostepeni test koagulacije. Ukupno 195 ispitanika sa teškom hemofilijom A (početna vrednost za VIII <1%) dalo je PK parametre koji su uključeni u pre protokol seta PK analiza. Uzete su sledeće kategorije ovih analiza: za novorođenčad (1 mesec do <2 godine), deca (2 do <5 godina), starija deca (5 do <12 godina), adolescenti (12 do <18 godina) i odrasli (18 godina i stariji) da bi se sumirali PK parametri, gde su godine definisane kao starost u vreme primanja PK infuzije.

Tabela 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara za Advate po starosnim grupama pacijenata sa teškom hemofilijom A (početna vrednost za VIII <1%)

Parametar (srednja vrednost ±	Novorođenča	Deca (n=30)	Starija deca	Adolescenti	Odrasli
-------------------------------	-------------	-------------	--------------	-------------	---------

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL
 Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL
 Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

standardna devijacija)	d (n=5)	(n=18)	(n=33)	(n=109)	
Ukupna PIK (i.j. *h/dL)	1362,1±311,8	1180,0±432,7	1506,6±530,0	1317,1±438,6	1538,5±519,1
Prilagođen inkrementalni <i>recovery</i> pri C_{max} (i.j./dL po i.j./kg) ^a	2,2±0,6	1,8±0,4	2,0±0,5	2,1±0,6	2,2±0,6
Poluvreme (h)	9,0±1,5	9,6±1,7	11,8±3,8	12,1±3,2	12,9±4,3
Maksimalna koncentracija u plazmi posle infuzije (i.j./dL)	110,5±30,2	90,8±19,1	100,5±25,6	107,6±27,6	111,3±27,1
Srednje vreme zadržavanja (h)	11,0±2,8	12,0±2,7	15,1±4,7	15,0±5,0	16,2±6,1
Volumen distribucije u stanju ravnoteže (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 Izračunat kao (C_{max} - početna vrednost za faktor VIII) podeljen sa dozom u i.j./kg, gde je C_{max} maksimalna izmerena vrednost postinfuziono za faktor VIII.

Bezbednost i hemostatska efikasnost leka Advate kod pedijatrijske populacije su slični kao kod odraslih.

Prilagođena vrednost oporavka i terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) je za oko 20% niže kod male dece (mlađih od 6 godina) nego kod odraslih, što je povezano sa znatno većim volumenom plazme po kg telesne mase kod mlađih pacijenata.

Farmakokinetički podaci sa lekom Advate kod prethodno nelečenih pacijenata trenutno nisu dostupni.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neklinički podaci dobijeni na osnovu studija bezbednosne farmakologije, akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza, lokalne toksičnosti i genotoksičnosti, ne ukazuju na posebne opasnosti pri primeni ovog leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak za rastvor za injekciju:

Manitol;

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

Natrijum-hlorid;
Histidin;
Alfa, alfa- Trehaloza;
Kalcijum-hlorid;
Trometamol;
Polisorbat 80;
Glutation (redukovani).

Rastvarač za rastvor za injekciju:

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

S obzirom da ispitivanja kompatibilnosti nisu rađena, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim proizvodima ili rastvaračima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Sa mikrobiološkog aspekta, proizvod treba upotrebiti odmah posle rastvaranja. Međutim, pokazana je hemijska i fizička stabilnost rastvora 3 sata na 25°C.

Za vreme roka upotrebe, lek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u toku perioda ne dužeg od 6 meseci. Zabeležiti na spoljašnjem pakovanju datum prebacivanja leka na sobnu temperaturu. Lek se ne sme ponovo vratiti u frižider.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2-8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja posle rastvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Svako pakovanje sadrži:

1. bočicu sa praškom, bočicu sa 5 mL rastvarača (oba stakla su tip I i sa zatvaračem od halogenbutil gume) i medicinsko sredstvo za rastvaranje (BAXJECT II).
2. set za primenu leka: 1 *luer lock* špric za jednokratnu upotrebu, 1 mini set za infuziju, 2 alkoholna tufera, 2 flastera

Set za primenu je pakovan u posebnoj kartonskoj kutiji i povezan je elastičnom folijom sa osnovnim pakovanjem leka Advate.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Lek Advate se primenjuje intravenski posle rastvaranja praška sa priloženom vodom za injekcije (5 mL).

Rastvoreni lek treba vizuelno proveriti pre primene u slučaju da postoje čestice ili promena boje.

Posle rastvaranja, rastvor treba da bude bistar, bezbojan i bez prisustva stranih čestica.

Ne koristiti rastvor ako je zamućen ili ima talog.

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

- Za rastvaranje koristiti vodu za injekcije i pribor za rastvaranje koji su priloženi u pakovanju. Za primenu treba koristiti *luer-lock* špric.
- Upotrebiti odmah, a najkasnije u roku od 3 sata nakon rastvaranja.
- Ne čuvati rastvor u frižideru posle rastvaranja.
- Sav neupotrebljen lek ili otpadni materijal uništiti u skladu sa lokalnim zahtevima.
- Ne koristiti proizvod ako je BAXJECT II, odnosno njegova sterilna barijera ili pakovanje oštećeno ili ako na bilo koji način ne odgovara originalnom pakovanju.

Rastvaranje:

Koristiti aseptičnu tehniku:

1. Ukoliko se proizvod čuvao u frižideru, izvadite i bočicu sa Advate praškom i bočicu sa rastvaračem iz frižidera i zagrejte ih do sobne temperature (između 15°C i 25°C).
2. Operite dobro ruke sapunom i toplom vodom.
3. Skinuti zatvarač sa bočice praška i rastvarača
4. Prebrisati zatvarače alkoholnim tupferom. Staviti bočice na čistu ravnu površinu.
5. Otvoriti pakovanje BAXJECT II skidanjem papirnog zatvarača bez dodirivanja unutrašnjosti (Sl. a). Ne vaditi sadržaj iz pakovanja. Ne koristiti ako je BAXJECT II, odnosno njegova sterilna barijera ili pakovanje oštećeno ili ako na bilo koji način ne odgovara originalnom pakovanju.
6. Postavite pakovanje iznad bočice sa rastvaračem i ubacite plastični šiljak kroz čep bočice sa rastvaračem. Privući ivice pakovanja i izvući BAXJECT II komplet iz pakovanja (Sl. b). Ne uklanjati plavi zatvarač sa BAXJECT II seta.
7. Za rastvaranje koristite samo vodu za injekcije i pribor za rastvaranje priložen u pakovanju. Tako postavljen sistem sa BAXJECT II okrenuti da bočica sa rastvaračem bude sa gornje strane sistema. Ubacite beli plastični šiljak kroz čep bočice sa Advate praškom. Vakuuum će povući rastvarač u bočicu sa Advate praškom (Sl. c).
8. Protresite blago sve dok se sav prašak ne rastvori. Proverite da li se sav Advate prašak rastvorio, u protivnom neće sav lek proći kroz priloženi filter. Prašak se brzo rastvara (obično za manje od 1 minut). Posle rastvaranja rastvor treba da bude bistar, bezbojan, i bez prisustva stranih čestica.

Sl. a

Sl. b

Sl. c



Primena

Koristiti aseptični postupak:

Preparate za parenteralnu primenu treba pregledati pre primene na eventualno prisustvo čestica, kad god rastvor i

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL

Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

pakovanje leka to dozvoljavaju. Samo bistri i bezbojni rastvori se smeju koristiti.

1. Skinite plavi poklopac sa BAXJECT II seta. **Ne dozvolite da vazduh uđe u špric.** Povežite špric sa BAXJECT II (Sl. d).
2. Okrenite sistem (tako da bočica sa pripremljenim rastvorom bude na vrhu). Povucite pripremljeni rastvor u špric laganim povlačenjem klipa u nazad (Sl. e).
3. Odvojite špric.
4. Postavite set za infuziju na špric. Primenite intravenski. Rastvor treba primenjivati lagano, brzinom koja je odgovarajuća za pacijenta, ne prelazeći 10 mL/min. Pre i za vreme primene leka Advate, trebalo bi meriti puls. Ukoliko se pojavi značajno povećanje pulsa, smanjivanje brzine infuzije ili privremeni prestanak davanja leka obično dovode do trenutnog nestajanja simptoma (videti odeljak 4.4. i 4.8.).

Sl. d



Sl. e



7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX D.O.O., Koče Kapetana 36, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Advate, 250 i.j./5mL:	2882/2010/12
Advate, 500 i.j./5mL:	2883/2010/12
Advate, 1000 i.j./5mL:	2881/2010/12

Broj poslednje obnove dozvole:

Advate, 250 i.j./5mL:	515-01-04259-14-001
Advate, 500 i.j./5mL:	515-01-04260-14-001
Advate, 1000 i.j./5mL:	515-01-04261-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Advate, 250 i.j./5mL:	06.05.2010.
Advate, 500 i.j./5mL:	06.05.2010.
Advate, 1000 i.j./5mL:	06.05.2010.

Datum poslednje obnove dozvole:

Advate, 250 i.j./5mL:	07.05.2015.
Advate, 500 i.j./5mL:	07.05.2015.
Advate, 1000 i.j./5mL:	07.05.2015.

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL
 Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL
 Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2015.

Broj rešenja: 515-01-04259-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (250i.j.) i 1 x 5mL
Broj rešenja: 515-01-04260-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (500i.j.) i 1 x 5mL
Broj rešenja: 515-01-04261-14-001 od 07.05.2015. za lek Advate, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 1 x (1000i.j.) i 1 x 5mL