

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: oktokog alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ADVATE, 250 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

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 nakon rekonstitucije.

ADVATE, 500 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

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 nakon rekonstitucije.

ADVATE, 1000 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju:

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 nakon rekonstitucije.

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 aminokiseline. Proizveden je u ćelijama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNK. Lek je proizveden bez dodavanja (egzogenih) proteina humanog ili životinjskog porekla u toku procesa kultivisanja ćelija, prečišćavanja ili u finalnoj formulaciji.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum.

Jedna bočica sadrži 0,45 mmol (10 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak za rastvor za injekciju: beli, do skoro beli rastresiti prašak.

Rastvarač za rastvor za injekciju: bistar i bezbojan rastvor.

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 indikovano u svim uzrasnim grupama.

4.2. Doziranje i način primene

Potrebno je da se terapija lekom ADVATE započne pod nadzorom lekara sa iskustvom u terapiji hemofilije i sa direktno dostupnom podrškom za reanimaciju u slučaju anafilaktičkog šoka.

Doziranje

Doza i trajanje supstitucione terapije zavise od težine 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 lekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se 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 ekvivalentna je količini faktora VIII u 1 mL normalne humane plazme.

Terapija po potrebi

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

Potrebna broj jedinica (i.j.)= telesna masa (kg) x željeno povećanje vrednosti faktora VIII (%) x 0,5

U slučaju pojave krvarenja navedenih u nastavku, aktivnost faktora VIII ne sme da padne ispod navedene aktivnosti u plazmi (u % u odnosu na normalne vrednosti ili u i.j./dL) u odgovarajućem vremenskom periodu. Tabela 1 može se koristiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i operacija:

Tabela 1 Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kod hirurških zahvata		
Stepen krvarenja/ tip hirurške procedure	Potrebna vrednost faktora VIII (% ili i.j./dL)	Učestalost doza (sati) /trajanje terapije (dani)
Krvarenja		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiću ili oralno krvarenje	20-40	Ponavljati primenu injekcije svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata za pacijente uzrasta ispod 6 godina) najmanje 1 dan, sve dok se epizoda krvarenja, na koje ukazuje bol, ne zaustavi ili dok se ne postigne izlječenje.
Obimnija hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma.	30-60	Ponavljati primenu injekcije svakih 12 do 24 sata (8 do 24 sata za pacijente uzrasta ispod 6 godina) tokom 3-4 dana, ili duže do prestanka bola i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život	60-100	Ponavljati primenu injekcije svakih 8 do 24 sata (6 do 12 sati za pacijente uzrasta ispod 6 godina), sve dok se opasnost ne otkloni.
Hirurške intervencije		

Manje Uključujući vađenje zuba	30-60	Svaka 24 sata (12 do 24 sata za pacijente uzrasta ispod 6 godina) najmanje 1 dan, sve dok se ne postigne zarastanje.
Veće	80-100 (pre- i post-operativno)	Ponavljati primenu injekcije svakih 8 do 24 sata (6 do 24 sata za pacijente uzrasta ispod 6 godina) sve do odgovarajućeg zarastanja rane, a onda nastaviti terapiju još najmanje 7 dana da bi se održala aktivnost faktora VIII na 30-60% (i.j/dL).

Dozu i učestalost primene potrebno je prilagoditi 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 vrednosti faktora VIII u plazmi kako bi se prilagodila doza i učestalost primene injekcija. Posebno u slučaju velikih hirurških intervencija, neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije pomoću ispitivanja aktivnosti faktora VIII u plazmi. Pojedini pacijenti mogu različito reagovati na faktor VIII, postizanjem različitih vrednosti *in vivo* oporavka (engl. *recovery*) i različitih vrednosti poluvremena eliminacije.

Profilaksa

Za dugoročnu profilaksu krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom A, uobičajene doze su 20 do 40 i.j. faktora VIII po kg telesne mase u intervalima od 2 do 3 dana.

Pedijatrijska populacija

Za terapiju krvarenja doziranje kod pedijatrijskih pacijenata (od 0 do 18 godina) ne razlikuje se od doziranja kod odraslih. Kod pacijenata uzrasta ispod 6 godina, za profilaksu se preporučuju 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 zdravstveni radnik, neophodna je odgovarajuća obuka. Brzina primene leka se određuje tako da bude komforna za pacijenta, pri čemu ne sme da prelazi 10 mL/min.

Nakon rekonstitucije, rastvor je bistar, bezbojan, bez prisustva vidljivih čestica i ima vrednost pH između 6,7-7,3.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, ili na bilo koju 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 preosetljivosti, 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 koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje pri disanju (vizing), hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju šoka, treba primeniti uobičajenu medicinsku terapiju.

Inhibitori

Nastajanje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII je poznata komplikacija u terapiji kod 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. Rizik od razvoja inhibitora je u korelaciji sa težinom oboljenja, kao i sa izloženošću faktoru VIII, a najveći je u prvih 20 dana izloženosti. Retko se inhibitori mogu razviti posle prvih 100 dana izloženosti.

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

Klinički značaj razvoja inhibitora zavisi od titra inhibitora. Nizak titar inhibitora, koji su prolazno prisutni li ostaju trajni, predstavlja manji rizik za neadekvatan klinički odgovor od većeg titra inhibitora.

Uopšteno, svi pacijenti koji su na terapiji lekovima koji sadrže faktor koagulacije VIII treba pažljivo da se prate na razvoj inhibitora, odgovarajućim kliničkim posmatranjem i laboratorijskim testovima. Ako očekivana aktivnost faktora VIII u plazmi nije postignuta, ili ako se krvarenje ne može kontrolisati odgovarajućom dozom, treba uraditi testove da bi se utvrdilo prisustvo inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa visokom koncentracijom inhibitora, terapija faktorom VIII može biti neefektivna i moraju se razmotriti druge terapijske mogućnosti. Lečenje takvih pacijenata treba da sprovode lekari sa iskustvom u lečenju hemofilije i sa inhibitorima faktora VIII.

Komplikacije lečenja vezane za upotrebu katetera

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

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

Strogo se preporučuje da se, svaki put kada se kod pacijenta primeni lek ADVATE, zabeleži naziv 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 sprovedena ispitivanja interakcija sa lekom ADVATE.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja faktora VIII na reproduktivnu sposobnost životinja. Zbog retke pojave hemofilije A kod žena, iskustvo u primeni leka ADVATE kod žena u toku trudnoće i dojenja nije poznato. Prema tome, faktor VIII treba da se koristi za vreme trudnoće i dojenja samo kada je to jasno indikovano.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ADVATE nema uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim studijama sa lekom ADVATE, koje su uključivale 418 ispitanika koji su bar jednom bili izloženi leku ADVATE, zabeleženo je ukupno 93 neželjene reakcije na lek. Neželjene reakcije na lek koje su se najčešće javile bile su razvoj neutrališućih antitela na faktor VIII (inhibitori), glavobolja i povišena telesna temperatura.

Preosetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključiti angioedem, žarenje i peckanje na mestu primene infuzije, drhtavicu, nalete crvenila, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u grudima, golicanje, povraćanje, zviždanje pri disanju) 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.

Razvoj neutrališućih antitela (inhibitora) se može javiti kod pacijenata sa hemofilijom A kod kojih se primenjuje faktor VIII, uključujući i lek ADVATE. Ukoliko se inhibitori pojave, to će se manifestovati kao nedovoljan klinički odgovor. U ovim slučajevima, savetuje se da se pozove specijalizovani centar za hemofiliju.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća tabela 2 pokazuje učestalost neželjenih reakcija u kliničkim ispitivanjima i iz spontanog prijavljivanja.

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

Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 2 Učestalost neželjenih reakcija (ADR) u toku kliničkih ispitivanja i iz spontanog prijavljivanja		
MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost^a
Infekcije i infestacije	Grip	Povremeno
	Laringitis	Povremeno
Poremaćaji krvi i limfnog sistema	Inhibicija faktora VIII	Povremeno (PTPs) ^d Veoma često (PUPs) ^d
	Limfangitis	Povremeno
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktička reakcija	Nepoznato
	Preosetljivost ^c	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često
	Vrtoglavica	Povremeno
	Poremećaj pamćenja	Povremeno
	Sinkopa	Povremeno
	Tremor	Povremeno
	Migrena	Povremeno
	Disgeuzija	Povremeno
Poremećaji oka	Inflamacija oka	Povremeno
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremeno
Vaskularni poremećaji	Hematom	Povremeno
	Naleti vrućine	Povremeno
	Bledilo	Povremeno

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispnea	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Povremeno
	Bol u gornjem abdomenu	Povremeno
	Nauzeja	Povremeno
	Povraćanje	Povremeno
Poremećaji 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
	Hematom na mestu punkcije krvnog suda	Povremeno
	Zamor	Nepoznato
	Reakcija na mestu primene injekcije	Nepoznato
Osećaj slabosti	Nepoznato	
Ispitivanja	Povećan broj monocita	Povremeno
	Smanjena koncentracija faktora koagulacije 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

- a) Izračunato u odnosu na ukupan broj ispitanika koji su primili lek ADVATE (418)
- b) Neočekivano smanjenje koncentracije faktora koagulacije 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 koncentracije faktora VIII u plazmi kao i brzina klirensa su se vratili na odgovarajuće vrednosti 15. dana, postoperativno. Ispitivanja inhibitora faktora VIII, koja su sprovedena posle završetka kontinuirane infuzije i na kraju studije, bila su negativna na inhibitore faktora VIII.
- c) Neželjena dejstva opisana u nastavku
- d) Učestalost se zasniva na ispitivanjima sa svim lekovima koji sadrže faktor VIII, koje su uključila pacijente sa teškim oblikom hemofilije A. PTPs-prethodno lečeni pacijenti (engl. *previously treated patients*), PUPs-prethodno nelečeni pacijenti (engl. *previously untreated patients*)

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neželjene reakcije karakteristična za rezidue iz procesa proizvodnje

Od 229 lečenih 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, četvoro je bilo sa održivim pikovima ili prolaznim odstupanjima (engl. *spikes*) i jedan pacijent je imao oba znaka, ali bez kliničkih simptoma. Od 229 lečenih 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 četvoro od ovih pacijenata, nakon ponavljanih izlaganja leku koji se

ispitivao u studiji, zabeleženi su izolovani slučajevi urtikarije, pruritusa, osipa, i blago povišen broj eozinofila.

Preosetljivost

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

Pedijatrijska populacija

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

Prijava 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 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
faks: +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 faktorom koagulacije VIII, rekombinantnim.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici; faktori koagulacije krvi

ATC šifra: B02BD02

Kompleks faktor VIII/*von Willebrand*-ov faktor sastoji se od dva molekula (faktor VIII i *von Willebrand*-ov faktor) koji imaju različite fiziološke funkcije. Lek ADVATE sadrži rekombinantni faktor koagulacije VIII (oktokog alfa), glikoprotein koji je biološki ekvivalentan faktoru VIII, glikoproteinu koji se nalazi u humanoj plazmi.

Oktokog alfa je glikoprotein koji sadrži 2332 aminokiseline sa približnom molekulskom masom od 280 kD. Kada se primeni putem infuzije kod pacijenta obolelog od hemofilije, oktokog alfa 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 omogućava formiranje ugruška. Hemofilija A je nasledni poremećaj koagulacije krvi zavisn od pola, a posledica je smanjene aktivnosti faktora VIII što dovodi do obilnog krvarenja u zglobovima, mišićima ili unutrašnjim organima, bilo spontano, bilo kao rezultat povreda ili hirurških intervencija. Supstitucionom terapijom povećava se koncentracija faktora VIII u plazmi i na taj način se privremeno koriguje nedostatak faktora VIII i sklonost ka krvarenju.

Prikupljeni su podaci o indukciji imunske tolerancije (engl. *Immune Tolerance Induction*, ITI) kod pacijenata sa inhibitorima. U okviru podstudije u PUP studiji 060103, zabeležena je terapija metodom ITI kod 11 prethodno nelečenih pacijenata. Sproveden je i retrospektivni pregled evidencije za 30 pedijatrijskih

pacijenta lečenih metodom ITI (studija 060703). U neintervencijskom prospektivnom registru (PASS-INT-004) zabeležena je terapija metodom ITI kod 44 pedijatrijska i odrasla pacijenta, koji su bili na ITI terapiji, a od kojih je 36 završilo ITI terapiju. Podaci ukazuju da je moguće postići imunsku toleranciju.

U studiji 060201, kod 53 prethodno lečena pacijenta, upoređena su dva režima dugoročne profilaktičke terapije: individualizovan režim doziranja zasnovan na farmakokinetici (u opsegu doza od 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 (prema posebnoj formuli) bio je usmeren na održavanje najniže vrednosti faktora VIII na nivou $\geq 1\%$ 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 izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja leka ADVATE u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa hemofilijom A (kongenitalni nedostatak faktora VIII) kod "indukcije imunske tolerancije (ITI) kod pacijenata sa hemofilijom A (kongenitalni nedostatak faktora VIII) koji su razvili inhibitore na faktor VIII" i u "terapiji i profilaksi krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (kongenitalni nedostatak faktora VIII)" (videti odeljak 4.2. za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Sve farmakokinetičke studije sa lekom ADVATE sprovedene su kod prethodno lečenih pacijenata koji imaju tešku ili umereno tešku hemofiliju A (početna vrednost za faktor VIII $\leq 2\%$). Uzorci plazme analizirani su u centralnoj laboratoriji pomoću jednostepenog testa koagulacije.

Ukupno 195 ispitanika sa teškom hemofilijom A (početna vrednost faktora VIII $<1\%$) dalo je farmakokinetičke parametre koji su uključeni u niz farmakokinetičkih analiza prema protokolu. Kategorije ovih analiza za odojčad (1 mesec do <2 godine), decu (2 do <5 godina), stariju decu (5 do <12 godina), adolescente (12 do <18 godina) i odrasle (18 godina i stariji), upotrebljene su kako bi se sumirali farmakokinetički parametri, pri čemu je uzrast definisan kao uzrast u vreme primanja farmakokinetičke infuzije.

Tabela 3 Sažetak farmakokinetičkih parametara za lek ADVATE po starosnim grupama pacijenata sa teškom hemofilijom A (početna vrednost faktora VIII $<1\%$)					
Parametar (srednja vrednost \pm standardna devijacija)	Odojčad (n=5)	Deca (n=30)	Starija deca (n=18)	Adolescenti (n=33)	Odrasli (n=109)
Ukupna vrednost PIK (i.j. *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
Prilagođen postepeni oporavak (<i>recovery</i>) pri vrednosti C _{max} (i.j./dL po i.j./kg) ^a	2,2 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	2,1 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Poluvreme eliminacije (h)	9,0 \pm 1,5	9,6 \pm 1,7	11,8 \pm 3,8	12,1 \pm 3,2	12,9 \pm 4,3
Maksimalna koncentracija u plazmi posle infuzije (i.j./dL)	110,5 \pm 30,2	90,8 \pm 19,1	100,5 \pm 25,6	107,6 \pm 27,6	111,3 \pm 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 Izračunato kao (C_{max} - početna vrednost faktora VIII) podeljeno sa dozom u i.j./kg, gde vrednost C_{max} predstavlja maksimalnu izmerenu vrednost faktora VIII nakon infuzije.

Bezbednost i hemostatska efikasnost leka ADVATE kod pedijatrijske populacije slične su kao kod odraslih. Prilagođena vrednost oporavka i terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) bili su oko 20% niži kod male dece (mlađih od 6 godina) nego kod odraslih, što se delimično može povezati sa poznatom činjenicom da mlađi pacijenti imaju veću zapreminu plazme po kg telesne mase.

Farmakokinetički podaci za lek ADVATE kod prethodno nelečenih pacijenata trenutno nisu dostupni.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak za rastvor za injekciju:

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

Rastvarač za rastvor za injekciju:

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima ili rastvaračima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Nakon rekonstitucije, sa mikrobiološke tačke gledišta, lek je potrebno upotrebiti odmah. Međutim, hemijska i fizička stabilnost rastvora dokazana je 3 sata na temperaturi 25 °C.

Za vreme roka upotrebe, lek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednom periodu ne dužem od 6 meseci. Na spoljašnjem pakovanju leka potrebno je zabeležiti kraj šestomesečnog čuvanja leka na sobnoj temperaturi. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lek se ne sme ponovo vratiti u frižider.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak: staklena bočica tipa I, sa čepom od hlorbutil gume.

za rastvarač: staklena bočica tipa I, sa čepom od hlorbutil gume, koja sadrži 5 mL vode za injekcije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom za rastvor za injekciju, jedna bočica sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 5 mL), jedan komplet za rekonstituciju (BAXJECT II) i Uputstvo za lek.

Set za primenu leka sadrži: jedan *luer-lock* špric za jednokratnu upotrebu, jedan mini set za infuziju, dva alkoholna tupfera i dva flastera.

Set za primenu je pakovan u posebnu složivu kartonsku kutiju 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 nakon rekonstitucije praška sa priloženim rastvaračem.

Rekonstituisani rastvor treba vizuelno pregledati na prisustvo vidljivih čestica i/ili promenu boje.

Rastvor nakon rekonstitucije treba da bude bistar, bezbojan i bez prisustva vidljivih čestica.

Ne koristite rastvore koji su zamućeni ili imaju taloge.

- Za primenu leka koristiti *luer-lock* špric.
- Upotrebite odmah, a najkasnije u roku od 3 dana nakon rekonstitucije.
- Nakon rekonstitucije, lek se ne sme vratiti u frižider.
- Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Rekonstitucija sa BAXJECT II kompletom:

- Za rekonstituciju koristiti samo vodu za injekcije i komplet za rekonstituciju koji se nalaze u pakovanju leka.

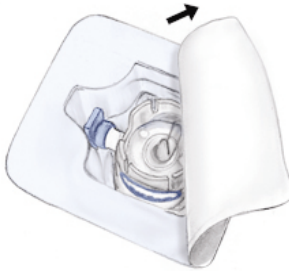
- Ne koristiti ako su komplet za rekonstituciju BAXJECT II, njegova sterilna barijera ili pakovanje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.

- Treba koristiti aseptični postupak.

1. Ako se lek još uvek čuva u frižideru, izvadite lek ADVATE, bočicu sa praškom i bočicu sa rastvaračem iz frižidera, i ostavite ih da se zagreju na sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Ruke dobro operite sapunom i toplom vodom.
3. Uklonite zatvarače sa bočica u kojima su prašak i rastvarač.
4. Očistite čepove alkoholnim tupferom. Staviti bočice na čistu i ravnu površinu.
5. Otvoriti pakovanje sa BAXJECT II kompletom odstranjivanjem papirnog poklopca, pazeći da pri tome ne dodirnete unutrašnjost (Sl. a). Ne vadite komplet iz pakovanja. Ne koristiti ako su BAXJECT II komplet, njegova sterilna barijera ili pakovanje oštećeni ili pokazuju bilo koji znak dotrajalosti.
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 kompleta.

7. Za rekonstituciju koristite samo vodu za injekcije i komplet za rekonstituciju priložen u pakovanju. Bočicu sa rastvaračem, na koju je pričvršćen BAXJECT II komplet, okrenite naopako tako da bočica sa rastvaračem bude iznad kompleta. Ubacite beli plastični šiljak kroz čep bočice sa praškom leka ADVATE. Vakuuum će povući rastvarač u bočicu sa praškom leka ADVATE (Sl. c).
8. Lagano okrećite bočicu dok se sav prašak ne rastvori. Pobrinite se da se prašak leka ADVATE potpuno rastvorio, jer nepotpuno rekonstituisan rastvor neće moći proći kroz filter kompleta. Prašak se brzo rastvara (obično za manje od 1 minut). Posle rastvaranja rastvor treba da bude bistar, bezbojan, i bez vidljivih čestica.

Sl. a



Sl. b



Sl. c



Primena

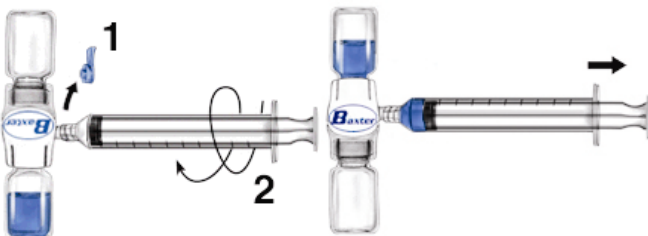
Treba koristiti aseptični postupak:

Lekove za parenteralnu upotrebu pre primene treba pregledati na prisustvo vidljivih čestica, kad god je to moguće u zavisnosti od rastvora i pakovanja leka. Samo bistri i bezbojni rastvori se smeju koristiti.

1. Skinite plavi zatvarač sa BAXJECT II. **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 rekonstituisani rastvor u špric laganim povlačenjem klipa u nazad (Sl. e).
3. Odvojite špric.
4. Postavite set za infuziju na špric. Primenu intravenski. Rastvor treba primenjivati lagano, brzinom koja je odgovarajuća za pacijenta, ne prelazeći 10 mL/min. Pre i za vreme primene leka ADVATE, treba meriti puls. Ako dođe do značajnog povećanje pulsa, smanjenjem brzine primene ili privremenim prekidom primene leka simptomi obično brzo nestaju (videti odeljke 4.4. i 4.8.).

Sl. d

Sl. e



7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

ADVATE, 250 i.j./5 mL: 515-01-05076-19-002

ADVATE, 500 i.j./5 mL: 515-01-05077-19-002

ADVATE, 1000 i.j./5 mL: 515-01-05078-19-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

ADVATE, 250 i.j./5 mL: 06.05.2010.

ADVATE, 500 i.j./5 mL: 06.05.2010.

ADVATE, 1000 i.j./5 mL: 06.05.2010.

Datum poslednje obnove dozvole:

ADVATE, 250 i.j./5 mL: 13.11.2020.

ADVATE, 500 i.j./5 mL: 13.11.2020.

ADVATE, 1000 i.j./5 mL: 13.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2020.