

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Recombinante 1000 IU/10 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oktokog alfa 100 j.m./ml roztworu po rekonstytucji

Po rekonstytucji: Jedna fiolka z 10 ml zawiera 1000 j.m. oktokogu alfa

Recombinante 1000 IU/10 ml zawiera nominalnie 1000 j.m. oktokogu alfa, rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia, na fiolkę.

Po rekonstytucji w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań produkt ten zawiera około 100 j.m./ml oktokogu alfa, rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia.

Moc jest oznaczana metodą chromogenną według Farmakopei Europejskiej wobec wzorca FDA Mega Standard skalibrowanego względem wzorca WHO. Aktywność swoista leku Recombinate wynosi około 4000–8000 j.m./mg białka.

Recombinante zawiera rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia (nazwa międzynarodowa: oktokog alfa). Oktokog alfa (rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia) jest oczyszczonym białkiem składającym się z 2332 aminokwasów. Posiada ono sekwencję aminokwasową porównywalną z czynnikiem VIII, a modyfikacje posttranslacyjne tego białka są podobne jak cząsteczki izolowanej z osocza. Rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia jest glikoproteiną produkowaną przez modyfikowane w drodze inżynierii genetycznej komórki ssacze, pochodzące z linii komórek jajnika chomika chińskiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub białawy mialki proszek. Rozpuszczalnik (jałowa woda do wstrzykiwań) jest przejrzystym i bezbarwnym płynem.

4. Szczegółowe dane kliniczne

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt ten nie zawiera czynnika von Willebranda i dlatego też nie jest wskazany w leczeniu choroby von Willebranda.

Recombinat jest wskazany do stosowania we wszystkich grupach wiekowych, od noworodków do osób dorosłych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej zależy od ciężkości zaburzeń hemostazy, od umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Leczenie należy prowadzić w porozumieniu z lekarzem mającym doświadczenie w zakresie zaburzeń krzepnięcia krwi oraz z laboratorium, w którym istnieje możliwość oznaczenia stężenia czynnika przeciwhemofilowego w osoczu.

Podawaną ilość jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów zawierających czynnik VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyraża się procentowo (w odniesieniu do normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (w odniesieniu do Międzynarodowego Wzorca czynnika VIII w osoczu). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII odpowiada ilości czynnika VIII w jednym mililitrze normalnego osocza ludzkiego.

Spodziewany *in vivo* szczytowy wzrost stężenia Recombinate, wyrażonego w j.m./dl osocza lub w % (procentach) normy, można oszacować mnożąc dawkę podaną na kg masy ciała (j.m./kg) razy dwa.

Metoda obliczania jest pokazana na następujących przykładach.

Spodziewany przyrost czynnika VIII (%) = $\frac{\text{ilość podanych jednostek} \times 2\% / \text{j.m./kg}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Przykład dla osoby dorosłej o masie 70 kg: $\frac{1750 \text{ j.m.} \times 2\% / \text{j.m./kg}}{70 \text{ kg}} = \sim 50\%$

lub

Wymagana dawka (j.m.): $\frac{\text{Masa ciała (kg)} \times \text{pożądany \% przyrost czynnika VIII}}{2\% / \text{j.m./kg}}$

Przykład dla dziecka o masie 40 kg: $\frac{40 \text{ kg} \times 70\%}{2\% / \text{j.m. / kg}} = 1400 \text{ j.m.}$

Dokładna kontrola terapii substytucyjnej jest szczególnie ważna w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych lub zagrażających życiu krwotoków. Pomimo że dawkowanie może być oszacowane za pomocą powyższych wyliczeń, zaleca się, aby zawsze, kiedy jest to możliwe, przeprowadzać w odpowiednich odstępach czasu stosowne badania laboratoryjne, w tym seryjne pomiary czynnika przeciwhemofilowego (AHF) w osoczu pacjenta, w celu upewnienia się, że zostały osiągnięte i są

utrzymywane odpowiednie poziomy AHF. Jeśli wartość AHF w osoczu pacjenta nie osiąga oczekiwanego poziomu lub po podaniu odpowiedniej dawki nie udaje się opanować krwawienia, należy podejrzewać obecność inhibitorów. Wykonując odpowiednie badania laboratoryjne, można wykazać obecność inhibitorów i oznaczyć ich zawartość, jako ilość międzynarodowych jednostek AHF neutralizowanych przez ml osocza (jednostki Bethesda) lub przez całkowitą oszacowaną objętość osocza. Jeśli miano inhibitora wynosi mniej niż 10 jednostek Bethesda na ml, to dodatkowe podanie AHF może zneutralizować inhibitor. Następnie, podanie dodatkowych jednostek międzynarodowych AHF powinno wywołać oczekiwaną odpowiedź. W tej sytuacji konieczna jest kontrola poziomów AHF za pomocą badań laboratoryjnych. Kiedy miano inhibitora przekracza 10 jednostek Bethesda na ml, kontrola hemostazy za pomocą AHF może się okazać niemożliwa lub utrudniona ze względu na konieczność podania bardzo dużych dawek.

Poniższy schemat dawkowania, podany w tabeli I, może być traktowany, jako wskazówka przy doborze dawki dla dorosłych i dzieci. Dawka i częstota podawania powinny zawsze być ustalane zależnie od skuteczności klinicznej w określonym przypadku.

Recombinante może być ponadto stosowany w profilaktyce (krótko- lub długoterminowej) krwawień, wg indywidualnych zaleceń lekarza.

***Tabela I.
Krwawienie***

Schemat dawkowania

<i>Stopień krwawienia</i>	<i>Wymagana szczytowa aktywność AHF we krwi po wlewie (wyrażona w % normy lub w j.m./dl osocza)</i>	<i>Częstotliwość wlewów</i>
Wczesny wylew krwi do stawu lub krwawienie do mięśni bądź z jamy ustnej	20–40	Ponawiać wlew co 12 do 24 godzin przez 1 do 3 dni, aż do ustąpienia krwawienia ocenianego przez ustąpienie bólu lub do zagojenia rany.
Bardziej nasilony wylew krwi do stawu, mięśni lub krwiak	30–60	Powtarzać wlewy co 12 do 24 godzin, zwykle przez trzy dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu lub niesprawności.
Zagrażające życiu krwawienie, takie jak krwotok śródczaszkowy, krwawienie do tylnej ściany gardła, silny krwotok w jamie brzusznej	60–100	Powtarzać wlewy co 8 do 24 godzin, aż ustąpi zagrożenie.

Leczenie chirurgiczne

Rodzaj zabiegu

Drobny zabieg chirurgiczny, 30–60
w tym ekstrakcja zęba

W około 70% przypadków wystarczający jest pojedynczy wlew oraz doustna terapia przeciwfibrynolityczna w ciągu jednej godziny. Co 24 godziny, przynajmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.

Poważny zabieg chirurgiczny 80–100
(przed i po operacji)

Powtarzać wlewy co 8 do 24 godzin w zależności od przebiegu procesu gojenia się rany.

W tabeli przedstawiono szczytowe aktywności AHF u pacjentów z oczekiwanym średnim okresem półtrwania czynnika VIII. Jeśli to konieczne, aktywność szczytowa powinna być mierzona w ciągu pół godziny po podaniu. W przypadku pacjentów ze względnie krótkimi okresami półtrwania czynnika VIII może być konieczne zwiększenie dawki i/lub częstotliwości podawania leku.

Na każdej fiolce Recombinate jest podana aktywność czynnika przeciwhemofilowego (rekombinowanego), Recombinate, wyrażona w j.m. na fiolkę.

Oznaczenie aktywności jest wykonywane w odniesieniu do międzynarodowego wzorca WHO dla koncentratu czynnika VIII:C. Badania doświadczalne wykazały, że w celu uzyskania dokładnego pomiaru poziomu aktywności oznaczenie należy przeprowadzać przy użyciu probówek oraz pipet z tworzywa sztucznego, a także osocza substratowego zawierającego normalny poziom czynnika von Willebranda.

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

Pacjentów należy monitorować pod kątem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu bądź, gdy przy właściwie dobranej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy wykonać badanie w kierunku sprawdzenia obecności inhibitora czynnika VIII. U pacjentów z wysokim mianem inhibitora, leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone przez lekarzy posiadających doświadczenie w opiece nad pacjentami z hemofilią.

Patrz również punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Recombine może być stosowany u dzieci we wszystkich grupach wiekowych, w tym u noworodków (badania nad bezpieczeństwem i skutecznością przeprowadzono zarówno u dzieci wcześniej leczonych, jak i wcześniej nieleczonych; patrz punkt 5.1).

W leczeniu na żądanie dawki w grupie pacjentów pediatrycznych nie różni się od stosowanego u osób dorosłych. W profilaktyce długoterminowej krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A, w niektórych przypadkach konieczne mogą być krótsze odstępy między kolejnymi dawkami lub większe dawki niż zazwyczaj stosowane dawki od 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać dożylnie po rekonstytucji w dostarczonym rozpuszczalniku (patrz punkt 6.6). Produktu po rekonstytucji nie należy umieszczać w lodówce. Zaleca się podawanie produktu leczniczego Recombinate w temperaturze pokojowej nie później niż 3 godziny po rekonstytucji. Szybkość podawania powinna być tak dobrana, aby zapewnić komfort pacjentowi, maksymalnie do 10 ml/min. Przed i podczas podawania Recombinate należy sprawdzać tętno. W przypadku znaczącego przyspieszenia tętna zmniejszenie szybkości podawania lub czasowe przerwanie wstrzykiwania pozwala zwykle na szybkie ustąpienie objawów, (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Przed podaniem produktu leczniczego należy zapoznać się z instrukcją dotyczącą rekonstytucji produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Stwierdzone reakcje uczuleniowe na białka bydlęce, mysie lub chomicze.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Odnotowywano ciężkie reakcje alergiczne na Recombinate. Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na białko mysie, bydlęce lub chomicze powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Pacjenci powinni zostać poinformowani o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, włączając w to wysypkę, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia i anafilaksję. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, należy natychmiast przerwać wstrzyknięcie lub wlew. Należy zapewnić dostępność sprzętu do prawidłowego leczenia wstrząsu.

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.

Dla dobra pacjenta zaleca się, aby o ile to możliwe przy każdorazowym podaniu Recombinate odnotowywać nazwę i numer serii produktu.

Ten produkt leczniczy zawiera 1,5 mmol sodu na fiolkę. Należy to uwzględnić u pacjentów na kontrolowanej diecie niskosodowej.

Dzieci i młodzież

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży nie różnią się od tych dotyczących pacjentów dorosłych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono badań wpływu czynnika VIII na zdolność reprodukcyjną u zwierząt. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet, nie są dostępne dane dotyczące stosowania czynnika VIII w czasie ciąży i karmienia piersią. Dlatego też czynnik VIII należy podawać kobietom w ciąży i w okresie laktacji wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera zestawienie działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu na rynek i w badaniach klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania oceniano według następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Termin zalecany przez MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	Zapalenie ucha
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często (PUL) ¹ Bardzo często (PUN) ¹	Inhibicja czynnika VIII
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość ²
Zaburzenia układu nerwowego	niezbyt często	Zawroty głowy Drżenie
	nieznana	Utrata świadomości Omdlenia Ból głowy Parestezje

Zaburzenia serca	nieznana	Sinica Częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	Krwawienie z nosa Nagłe zaczerwienienie twarzy Krwinki Niedociśnienie Bładość Oziębienie kończyn
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	Bóle gardła i krtani
	nieznana	Duszność Kaszel Świszczący oddech
Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	Nudności
	nieznana	Wymioty Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	Pocenie się Świąd Wysypka Wysypka grudkowo-plamista
	nieznana	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Złuszczenie się skóry Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	Bóle kończyn

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	Dreszcze
	niezbyt często	Zmęczenie Gorączka
	nieznana	Złe samopoczucie Reakcja w miejscu podania Ból w klatce piersiowej Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	niezbyt często	Nieprawidłowości w teście stymulacji akustycznej

¹ Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

² Wczesne objawy reakcji nadwrażliwości to np. pokrzywka, duszność, kaszel, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, anafilaksja, wysypka, niedociśnienie, świąd, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, gorączka, sinica, częstoskurcz, wymioty, omdlenia, ból głowy. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występowały reakcje uczuleniowe na składniki produktu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Dzieci i młodzież

Oprócz wytworzenia inhibitora u wcześniej nieleczonych pacjentów (*ang. PUPs*), żadnych specyficznych dla wieku różnic w działaniach niepożądanych nie odnotowano w badaniach klinicznych.

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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda), które pełnią różne funkcje fizjologiczne. Po podaniu pacjentowi z hemofilią, czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda w krwiobiegu pacjenta.

Aktywowany czynnik VIII działa, jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest związanym z płcią dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, spowodowanym obniżeniem poziomu czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub wskutek przypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Terapia substytucyjna powoduje podwyższenie poziomu czynnika VIII w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasową korektę niedoboru czynnika i skłonności do krwawień.

Działanie Recombinate badano u 71 poprzednio nieleczonych dzieci. Mediana wieku w grupie badanej w momencie pierwszego wlewu Recombinate wynosiła 10 miesięcy (zakres: od 2 dni do 50 miesięcy). Produkt był dobrze tolerowany i nie występowały po jego zastosowaniu żadne istotne krótkoterminowe działania niepożądane. Jego kliniczna skuteczność była porównywalna z innymi cząsteczkami czynnika VIII o pełnej długości łańcucha w leczeniu zarówno ostrego krwotoku, jak i w profilaktyce chirurgicznej (10 pacjentów poddano zabiegom chirurgicznym). Długotrwała obserwacja grupy badanej wykazała występowanie działań niepożądanych związanych z produktem z częstością 0,86/1000 wlewów. Żadna z tych reakcji nie była ciężka ani nie zagrażała życiu.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne u 69 uprzednio leczonych pacjentów wykazały, że średni okres półtrwania Recombinate w krwiobiegu wynosi $14,6 \pm 4,9$ godziny ($n = 67$), co nie różni się statystycznie

od otrzymywanego z osocza czynnika przeciwhemofilowego (ludzkiego), Hemofil[®]M (pdAHF). Średni okres półtrwania preparatu Hemofil[®]M wynosił $14,7 \pm 5,1$ godziny ($n = 61$). Rzeczywisty odzysk aktywności AHF po podaniu dawki 50 j.m./kg wynosił w przypadku Recombinate $123,9 \pm 47,7$ j.m./dl ($n = 23$), co jest znacząco wyższe niż dla preparatu Hemofil[®]M, po podaniu którego rzeczywisty odzysk wynosił $101,7 \pm 31,6$ j.m./dl ($n = 61$). Jednakże wyliczony stosunek odzysku rzeczywistego do oczekiwanego (tj. 2% wzrost aktywności czynnika VIII po podaniu 1 j.m. rAHF/kg masy ciała) dla preparatu Recombinate ($121,2 \pm 48,9\%$) jest podobny jak dla preparatu Hemofil[®]M ($123,4 \pm 16,4\%$).

W sumie wykonano 494 badania odzysku po wlewie u 68 uprzednio nieleczonych pacjentów. Dwieście dwanaście badań odzysku przeprowadzono u pacjentów leczonych z powodu krwawień, przy czym średni rzeczywisty odzysk (\pm SD) wyniósł $70,0 \pm 37,9$ j.m./dl ($N = 208$, cztery wyniki uznane za skrajne pominięto w analizie). Duży rozrzut wartości jest spowodowany szerokim zakresem podawanych dawek, od 13,8 do 103,2 j.m./kg (średnia \pm SD $36,0 \pm 16,2$ a mediana 30,2 j.m./kg). Aby uwzględnić różnice dawek, wyliczono stosunki odzysku rzeczywistego do oczekiwanego, co dało średnią $1,0 \pm 0,3$.

Sześćdziesiąt osiem badań odzysku przeprowadzono u pacjentów, którzy otrzymywali dalsze wlewy w ramach kontynuacji leczenia wcześniejszego krwawienia. Rzeczywisty odzysk czynnika VIII został skorygowany względem poziomu czynnika VIII przed wlewem. Średnia \pm SD rzeczywistego odzysku wynosiła $88,6 \pm 38,2$ j.m./dl ($N = 66$, przy czym dwie wartości uznane za skrajne pominięto w analizie). Także w tym przypadku szeroki zakres podanych dawek, od 18,5 do 85,7 j.m./kg (średnia \pm SD $38,6 \pm 15,9$ i mediana 32,1 j.m./kg) spowodował znaczące różnice w obserwowanych poziomach odzysku. Średnia \pm SD dla stosunku odzysku rzeczywistego do oczekiwanego wynosiła $1,0 \pm 0,3$, a mediana 1,0.

Dwieście czternaście badań odzysku wykonano łącznie u pacjentów w stanie stabilnym, uzyskując średni rzeczywisty odzysk $71,6 \pm 29,7$ j.m./dl ($N = 209$, przy czym pięć wyników uznanych za skrajne pominięto w analizie). Zakres podanych dawek wynosił od 10,4 do 68,1 j.m./kg (średnia \pm SD wynosiła $38,0 \pm 12,7$, a mediana 36,1 j.m./kg). Średnia \pm SD dla stosunku odzysku rzeczywistego do oczekiwanego wynosiła $1,0 \pm 0,3$.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Recombinate działa jak endogenne czynniki VIII. Dawki kilkakrotnie wyższe od zalecanych u ludzi, w przeliczeniu na kilogram masy ciała, nie wykazują toksycznego efektu u zwierząt laboratoryjnych. Mutagenność Recombinate badano w warunkach *in vitro* stosując dawki znacząco przewyższające osoczowe stężenia AHF oraz *in vivo* stosując dawki do dziesięciu razy większe od najwyższych spodziewanych dawek klinicznych. Nie powodował on mutacji wstecznych, aberracji chromosomowych ani wzrostu częstości występowania mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych szpiku kostnego. Ponieważ doświadczenie kliniczne nie wskazuje na działanie tumorogenne ani mutagenne leku, przeprowadzenie długotrwałych badań potencjału rakotwórczego u zwierząt nie było konieczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Albumina ludzka
Sodu chlorek
Histydyna
Makrogol 3350
Wapnia chlorek dwuwodny
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań zgodności tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami.

Należy używać wyłącznie dostarczonych zestawów do wlewu, ponieważ adsorpcja ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia na wewnętrznych powierzchniach niektórych przyrządów do wykonywania wlewu może prowadzić do niepowodzenia terapii.

6.3. Okres ważności

3 lata.

Po rekonstytucji produktu leczniczego Recombinate nie należy przechowywać w lodówce i należy podać w ciągu trzech godzin.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W trakcie okresu ważności produkt przed użyciem można przechowywać do 6 miesięcy w temperaturze 15°C - 25°C.

Po przechowywaniu w temperaturze od 15°C do 25°C nie należy ponownie umieszczać produktu w warunkach chłodniczych.

Warunki przechowywania produktu po rekonstytucji – patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Pojedyncze opakowanie leku zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę z 10 ml rozpuszczalnika (obie ze szkła typu I z gumowymi korkami) + przyrząd do rekonstytucji (BAXJECT II) + jedną jałową plastikową strzykawkę jednorazowego użytku + jeden jałowy mini zestaw do wlewów + 2 waciki nasączone alkoholem + 2 plastry.

Zamiast przyrządu BAXJECT II dołączany może być zestaw igieł do rekonstytucji złożony z jednej jałowej igły dwustronnej (do przeniesienia rozpuszczalnika do fiołki z Recombinate) i jednej jałowej igły z filtrem (do pobrania roztworu po rekonstytucji do strzykawki).

Wielkość opakowania 1

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Preparat należy podawać dożylnie po rekonstytucji w dostarczonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Należy użyć jednorazowej plastikowej strzykawki, dostarczonej z produktem.

- Zużyć w ciągu trzech godzin po rekonstytucji.
- Produktu leczniczego po rekonstytucji nie umieszczać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.
- Roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera osad. Przed podaniem należy sprawdzić wizualnie, czy produkt po rekonstytucji nie zawiera nierozpuszczalnych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.
- Nie stosować, jeśli produkt, system utrzymujący jego jałowość lub opakowanie produktu są uszkodzone lub wykazują oznaki zepsucia.

REKONSTYTUCJA: PRZESTRZEGAĆ ZASAD ASEPTYKI	
Rekonstytucja z użyciem BAXJECT II	Rekonstytucja z użyciem igieł
1. Doprowadzić Recombinate (proszek) i jałową wodę do wstrzykiwań (rozpuszczalnik) do temperatury 15°C – 25°C.	1. Doprowadzić Recombinate (proszek) i jałową wodę do wstrzykiwań (rozpuszczalnik) do temperatury 15°C – 25°C.
2. Usunąć wieczka z fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem.	2. Usunąć wieczka z fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem.
3. Przemyć korki wacikiem nasączonym alkoholem. Umieścić fiołki na płaskiej	3. Przemyć korki wacikiem nasączonym alkoholem. Umieścić fiołki na płaskiej

powierzchni.

- Otworzyć opakowanie przyrządu BAXJECT II przez oderwanie papierowego wieczka, nie dotykając wnętrza (Ryc. a). Nie wyjmować przyrządu z opakowania.
- Obrócić opakowanie do góry dnem i przebić przezroczyste plastikowe ostrze przez korek fiolki z rozpuszczalnikiem. Chwytając opakowanie za krawędzie, zdjąć je z przyrządu BAXJECT II (Ryc. b). Nie usuwać niebieskiej zatyczki z przyrządu BAXJECT II.
- BAXJECT II połączony z fiolką z rozpuszczalnikiem odwrócić tak, aby fiolka z rozpuszczalnikiem znajdowała się nad przyrządem. Przebić białe plastikowe ostrze przez korek fiolki z proszkiem Recombinate. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik zostanie wessany do fiolki z proszkiem Recombinate (Ryc. c).
- Mieszać delikatnie ruchem obrotowym aż do całkowitego rozpuszczenia produktu. Należy upewnić się, czy Recombinate uległ całkowitemu rozpuszczeniu – w przeciwnym razie substancja czynna nie przejdzie przez filtr przyrządu. Produkt rozpuszcza się szybko (zwykle w ciągu poniżej 1 minuty).

Ryc. a



Ryc. b



Ryc. c



powierzchni.

- Usunąć osłonkę z jednego końca dwustronnej igły i wbić odsłoniętą igłę w korek fiolki z rozpuszczalnikiem.
- Usunąć osłonkę z drugiego końca igły dwustronnej. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem nad fiolką z Recombinate i szybko przebić wolny koniec igły dwustronnej przez korek fiolki z Recombinate. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik zostanie wessany do fiolki.
- Rozłączyć obie fiolki przez wyciągnięcie igły z korka fiolki z rozpuszczalnikiem, potem usunąć igłę z fiolki z Recombinate. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym aż do całkowitego rozpuszczenia produktu. Należy upewnić się, czy Recombinate uległ całkowitemu rozpuszczeniu – w przeciwnym razie substancja czynna zostanie zatrzymana na igle z filtrem.

PODAWANIE: PRZESTRZEGAĆ ZASAD ASEPTYKI

Zaleca się, aby podawanie rozpocząć w ciągu trzech godzin po rekonstytucji. Rozpuszczonego produktu nie należy umieszczać w lodówce. Przed podaniem produktu leczniczego do stosowania pozajelitowego, o ile pozwalają na to właściwości roztworu i opakowania, należy zawsze sprawdzić, czy roztwór nie zawiera nierozpuszczalnych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Recombinate powinien być bezbarwny lub lekko żółty.

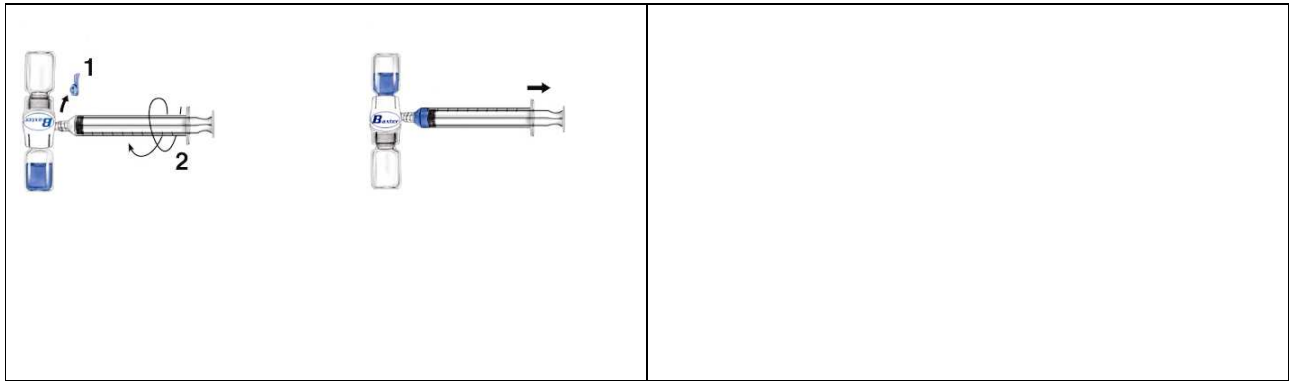
1. Usunąć niebieską zatyczkę z przyrządu BAXJECT II. NIE NABIERAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI. Połączyć strzykawkę z BAXJECT II (Ryc. d).
2. Odwrócić układ (tak by fiolka z roztworem znajdowała się na górze). Pobrać roztwór do strzykawki, powoli pociągając tłok w tył (Ryc. e).
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Podłączyć zestaw do podawania do strzykawki. Wstrzyknąć dożylnie. Produkt leczniczy może być podawany z szybkością maksymalną 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania Recombinate należy sprawdzać tętno. W przypadku znaczącego przyspieszenia tętna zmniejszenie szybkości podawania lub czasowe przerwanie wstrzykiwania pozwala zazwyczaj na szybkie ustąpienie objawów. (Patrz punkty 4.4 i 4.8).

Fig. d

Zaleca się, aby podawanie rozpocząć w ciągu trzech godzin po rekonstytucji. Rozpuszczonego produktu nie należy umieszczać w lodówce. Przed podaniem produktu leczniczego do stosowania pozajelitowego, o ile pozwalają na to właściwości roztworu i opakowania, należy zawsze sprawdzić, czy roztwór nie zawiera nierozpuszczalnych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Recombinate powinien być bezbarwny lub lekko żółty.

1. Nasadzić igłę z filtrem na strzykawkę jednorazową i cofnąć tłok strzykawki w celu nabrania powietrza.
2. Wprowadzić igłę z filtrem do fiolki z produktem Recombinate po rekonstytucji.
3. Wstrzyknąć powietrze do fiolki i pobrać rozpuszczony produkt do strzykawki.
4. Usunąć igłę z filtrem i wyrzucić ją. Podłączyć zestaw do podawania do strzykawki. Wstrzyknąć dożylnie. Produkt leczniczy może być podawany z szybkością maksymalną 10 ml na minutę. Przed i podczas podawania Recombinate należy sprawdzać tętno. W przypadku znaczącego przyspieszenia tętna zmniejszenie szybkości podawania lub czasowe przerwanie wstrzykiwania pozwala zazwyczaj na szybkie ustąpienie objawów. (Patrz punkty 4.4 i 4.8).
5. Do pobierania rozpuszczonego produktu leczniczego Recombinate z każdej fiolki należy używać nowej, nieużywanej dotąd igły z filtrem.

Fig. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Shire Polska Sp. z o.o.
Plac Europejski 1
00-844 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14218

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

11.12.2007 r./ 07.12.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

listopad 2017