

## **UPUTSTVO ZA LEK**

### **Recombinate 250, 250 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju**

oktokog alfa

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Videti odeljak 4.

#### **U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Recombinate 250 i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Recombinate 250
3. Kako se primenjuje lek Recombinate 250
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Recombinate 250
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Recombinate 250 i čemu je namenjen

Lek Recombinate 250 sadrži aktivnu supstancu oktokog alfa i spada u grupu lekova koji se nazivaju antihemoragici (faktori koagulacije krvi).

Namenjen je lečenju i sprečavanju pojave krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII).

Ovaj lek ne sadrži *von Willebrand*-ov faktor, pa nije pogodan za upotrebu kod *von Willebrand*-ove bolesti (poseban poremećaj zgrušavanja krvi).

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Recombinate 250

### Lek Recombinate 250 ne smete primati:

- Ukoliko ste alergični (preosetljivi) na oktokog alfa, na proteine miša, goveda ili hrčka ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Ukoliko niste sigurni da se ovo odnosi na Vas, obratite se Vašem lekaru.

### Upozorenja i mere opreza

Razgovorajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom pre nego što primite lek Recombinate 250.

### *Kada se javljaju alergijske reakcije:*

- Postoji mogućnost, koja je retka, da se kod Vas javi anafilaktička reakcija (teška, iznenadna alergijska reakcija) na lek Recombinate 250. Zbog toga morate prepoznati rane znake alergijskih reakcija kao što su osip, koprivnjača, pojava plikova na koži, generalizovana urtikarija, oticanje usana i jezika, otežano disanje, zviždanje pri disanju, stezanje u grudima, opšte loše stanje i vrtoglavica. Ovi simptomi mogu ukazati na rane znake anafilaktičkog šoka, čiji dodatni pokazatelji mogu biti pojačana vrtoglavica, gubitak svesti i izuzetno otežano disanje.

- Ukoliko se javi bilo koji od ovih simptoma, infuziju treba odmah prekinuti. Teški simptomi, uključujući otežano disanje do onesvešćivanja, zahtevaju hitne mere pomoći.

### *Kada je potrebno praćenje:*

- Vaš lekar će možda želeti da se urade testovi kako bi proverio da li je Vaša trenutna doza dovoljna za postizanje i održavanje odgovarajućeg nivoa faktora VIII. Ovo je posebno važno ako ćete imati veću operaciju.

### *Kada je krvarenje i dalje prisutno:*

- Stvaranje inhibitora (antitela) je poznata komplikacija koja se javlja za vreme terapije sa svim lekovima koji sadrže faktor VIII. Ovi inhibitori, pogotovu kada su visoki nivoi, onemogućavaju pravilnu terapiju, i kod Vas ili Vašeg deteta se mora pažljivo pratiti razvoj ovih inhibitora. Ako se krvarenje kod Vas ili Vašeg deteta ne može kontrolisati lekom Recombinate 250, kažite to odmah svom lekaru.

### Drugi lekovi i lek Recombinate 250

Nisu primećeni nepovoljni uticaji sa drugim lekovima.

Bez obzira na to, obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali, ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

### Trudnoća i dojenje

Nema iskustva vezano za primenu leka Recombinate 250 tokom trudnoće i tokom dojenja, jer je hemofilija A retka kod žena. Zbog toga, ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek. Vaš lekar će odlučiti da li lek Recombinate 250 možete primeniti u toku trudnoće ili dojenja.

## Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nisu primećeni uticaji leka Recombinate 250 na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### Lek Recombinate 250 sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži 1,5 mmol natrijuma po bočici. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

### 3. Kako se primenjuje lek Recombinate 250

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Terapiju treba da započne i nadgleda lekar koji ima iskustvo u lečenju hemofilije A.

Ukoliko Vam je lek Recombinate 250 propisan za upotrebu u kućnim uslovima, Vaš lekar se mora uveriti da Vam je objašnjeno kako i koju količinu treba primeniti.

Lek Recombinate 250 je namenjen za primenu kod odraslih, kao i kod dece svih uzrasta, uključujući i novorođenčad.

### Doza za sprečavanje pojave krvarenja

Ukoliko primete lek Recombinate 250 u sprečavanju pojave krvarenja (profilaksa), Vaš lekar će odrediti dozu za Vas i obavestiti Vas. Vaš lekar će to uraditi u skladu sa Vašim potrebama. Uobičajena doza će biti između 20 i 40 i.j. oktokog alfa po kilogramu telesne mase, primenjena u intervalima od 2 do 3 dana. Međutim, u nekim slučajevima, posebno kod mlađih pacijenata, kraći intervali ili veće doze mogu biti neophodni.

Ukoliko imate utisak da je dejstvo leka Recombinate 250 nedovoljno, obratite se Vašem lekaru.

### Doza za terapiju krvarenja

Ukoliko primete lek Recombinate 250 u terapiji krvarenja, Vaš lekar će odrediti dozu za Vas. Vaš lekar će to uraditi u skladu sa Vašim potrebama koristeći sledeću formulu:

$\text{Potrebna doza (i.j.)} = \text{telesna masa (kg)} \times \text{željeni porast faktora VIII (\% \text{ od normalnog})} \times 0,5$
---

Sledeća tabela služi kao vodič za minimalne nivoe faktora VIII u krvi. U slučaju navedenih primera krvarenja, aktivnost faktora VIII ne treba da padne ispod datih vrednosti (u % od normalnog), tokom odgovarajućeg perioda.

Pod određenim okolnostima, mogu biti potrebne doze veće od izračunatih, naročito u slučaju prisustva inhibitora u niskom titru.

Stepen krvarenja/tip hirurške intervencije	Potrebna maksimalna aktivnost faktora VIII u krvi posle infuzije (% od normalne ili i.j./dL plazme)	Učestalost primene infuzije
<b>Stepen krvarenja</b> Rano krvarenje u zglobovima ili iz mišića ili krvarenje u usnoj duplji	20-40	Ponavljati infuziju svakih 12 do 24 sata u toku 1-3 dana, sve dok epizode krvarenja, na šta ukazuje bol, ne prestanu ili se ne postigne izlečenje
Obimnije krvarenje u zglobovima, krvarenje iz mišića ili podlivi (hematomi)	30-60	Ponavljati infuziju svakih 12 do 24 sata tokom 3 dana ili duže, dok bol i bolest ne prođu.

Krvarenja opasna po život kao što su krvarenja u glavi, krvarenje u grlu, teško krvarenje u stomaku	60-100	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata sve do prestanka životne opasnosti.
<b>Operacije</b>		
Tip operacije		
Manje operacije, uključujući vađenje zuba	30-60	Pojedinačna infuzija uz oralnu antifibrinolitičku terapiju u toku jednog sata, dovoljna je u oko 70% slučajeva. Svakih 24 sata, najmanje 1 dan, dok se ne postigne izlečenje.
Veće operacije	80-100 (pre i post –operativno)	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata u zavisnosti od stepena izlečenja

### Primena kod dece

Lek Recombinate 250 se može koristiti i kod odraslih i kod dece svih uzrasta, uključujući novorođenčad. Gore navedene preporuke za doziranje u terapiji krvarenja su iste za decu i odrasle. Za sprečavanje pojave krvarenja, u nekim slučajevima mogu biti neophodni kraći intervali doziranja ili primena viših doza od uobičajene doze od 20 do 40 i.j. faktora VIII po kilogramu telesne mase u intervalima od 2 do 3 dana.

### Praćenje terapije

Vaš lekar će uraditi odgovarajuće laboratorijske analize kako bi bio siguran da je prisutna potrebna koncentracija faktora VIII u krvi. Ovo je posebno važno ako ćete imati veću operaciju.

### Pacijenti sa inhibitorima faktora VIII

Ukoliko primenjena doza faktora VIII ne uspeva da postigne očekivani nivo u plazmi ili ukoliko se krvarenje adekvatno ne kontroliše nakon povećanja doze, treba posumnjati na prisustvo inhibitora faktora VIII.

Prisustvo inhibitora faktora VIII će proveriti Vaš lekar.

Ukoliko su se pojavili inhibitori faktora VIII u plazmi, verovatno će Vam biti potrebna veća doza leka Recombinate 250 za kontrolu krvarenja. Ukoliko se primenom ove doze ne postigne kontrola krvarenja, Vaš lekar će se možda odlučiti za drugi lek. Ne povećavajte ukupnu dozu leka Recombinate 250 radi kontrole krvarenja bez konsultacije sa Vašim lekarom.

### Način primene

Lek Recombinate 250 se primenjuje u venu (intravenski), posle pripreme rastvora sa priloženim rastvaračem. Lek se može primeniti brzinom do 10 mL/min.

### Uputstvo za pripremu i primenu leka Recombinate 250

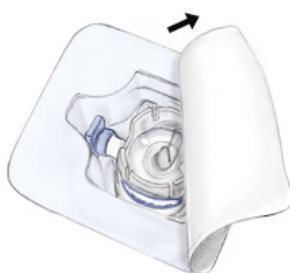
Posle rastvaranja sa priloženom vodom za injekcije, pripremljeni rastvor primeniti intravenski. Treba upotrebiti plastični špric za jednokratnu upotrebu koji je priložen u pakovanju.

- Upotrebiti odmah, a najkasnije u roku od 3 sata.
- Ne čuvati rastvor u frižideru posle rastvaranja.
- Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skaldu sa važećim propisima.
- Rastvor treba da je bistar ili blago opalescentan. Ne koristiti rastvor ako je zamućen ili ima talog. Pre primene, pregledajte pripremljeni rastvor radi eventualno prisutnog taloga, vidljivih čestica ili promene boje.
- Ne koristiti lek ukoliko je oštećeno pakovanje ili narušena sterilna barijera ili ako na bilo koji način ne odgovara originalnom pakovanju.

### Rastvaranje: koristiti aseptičnu tehniku

1. Sačekajte da lek Recombinate 250 (bočica sa praškom) i voda za injekcije (bočica sa rastvaračem) dostignu sobnu temperaturu (15-25°C) pre primene.
2. Uklonite zatvarače sa bočica sa praškom i rastvaračem.
3. Očistite čepove alkoholnim tupferima. Staviti bočice na ravnu površinu.
4. Otvorite pakovanje sa Baxject II kompletom odstranjivanjem papirnog poklopca bez dodirivanja unutrašnjosti (Slika a). Ne vaditi sadržaj iz pakovanja.
5. Postavite pakovanje iznad bočice sa rastvaračem i ubacite plastični šiljak kroz čep bočice sa rastvaračem. Privući ivice pakovanja i izvući komplet Baxject II iz pakovanja (Slika b). Ne skidati plavi zatvarač sa Baxject II kompleta.
6. Tako postavljen sistem sa Baxjectom II okrenuti da bočica sa rastvaračem bude sa gornje strane sistema.  
Ubacite drugi plastični šiljak kroz čep bočice sa lekom Recombinate 250. Vakuum će povući rastvarač u bočicu sa lekom Recombinate 250 (Slika c).
7. Protresite blago sve dok se sav prašak ne rastvori. Proverite da li se sav lek Recombinate 250 potpuno rastvorio; u protivnom, lek neće proći kroz priloženi filter. Prašak se rastvara brzo (obično za manje od 1 minut).

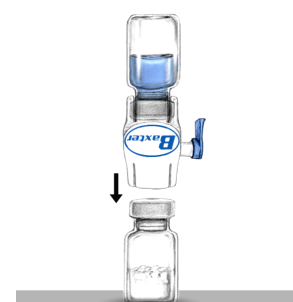
Slika a



Slika b



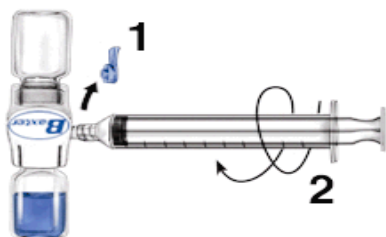
Slika c



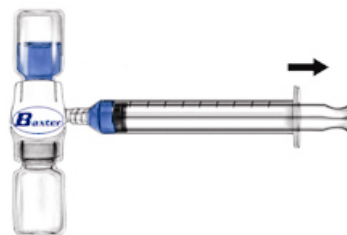
### Primena: koristiti aseptični postupak

- Preporučuje se da primena počne odmah, a najkasnije u toku 3 sata nakon rastvaranja. Pripremljeni rastvor ne treba čuvati u frižideru.
- Preparata za parenteralnu primenu treba pregledati pre primene radi eventualno prisutnih vidljivih čestica ili promene boje, kad god to rastvor i pakovanje dozvoljavaju.
- Za pripremljeni rastvor leka Recombinate 250 je prihvatljivo da bude bistar do blago opalescentan, bezbojan do bleđožut rastvor, bez vidljivih čestica.
  1. Skinite plavi zatvarač sa Baxject II. Ne dozvolite da vazduh uđe u špic. Povežite špic sa Baxject II (Slika d).
  2. Okrenite sistem (da bočica sa koncentratom bude na vrhu). Povucite koncentrat u špic laganim povlačenjem klipa u nazad (Slika e).
  3. Odvijte špic.
  4. Postavite set za infuziju na špic. Primenite intravenski. Lek se može davati brzinom do 10 mL/min. Pre i za vreme primene leka Recombinate 250, trebalo bi meriti puls. Ukoliko se pojavi značajno povećanje, smanjenje brzine infuzije ili privremeni prestanak davanja leka obično dovode do trenutnog nestajanja simptoma.

Slika d



Slika e



### Učestalost primene

Vaš lekar će Vam propisati koliko često i u kojim intervalima treba da primenjujete lek Recombinate 250. Vaš lekar će to odrediti u skladu sa efektivnošću ovog leka u Vašem slučaju.

### Trajanje terapije

Vaš lekar će doneti odluku o trajanju terapije lekom Recombinate 250.

### Ako ste primili više leka Recombinate 250 nego što treba

- Nisu prijavljeni simptomi predoziranja faktorom koagulacije VIII, rekombinantnim. U slučaju bilo kakvih nejasnoća i pitanja, obratite se Vašem lekaru.

### Ako ste zaboravili da primite lek Recombinate 250

- Ne uzimajte duplu dozu da bi nadoknadili propuštenu dozu.

Nastavite sa sledećom propisanom dozom odmah i nastavite u redovnim intervalima kako Vam je to propisao Vaš lekar.

### Ako naglo prestanete da primite lek Recombinate 250

- Ne smete prekinuti sa primenom leka Recombinate 250 bez prethodne konsultacije sa Vašim lekarom, jer se mogu javiti krvarenja opasna po život.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

## 4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Za vreme uzimanja ovog leka, prijavljena su sledeća neželjena dejstva:

mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, naleti crvenila, blag umor, vrtoglavica, loše opšte stanje, glavobolja, prolazni osip na koži, podliv (hematom), reakcija na mestu primene injekcije, znojenje, jeza, drhtavica, povišena telesna temperatura, bol u nogama, hladne ruke i stopala, osećaj trnjenja u šakama i stopalima, bol u grlu, infekcija uha, loši rezultati tokom provere sluha, krvarenje iz nosa i bledilo.

Kod pacijenata koji su primali lek Recombinate 250, povremeno su se javljala neželjena dejstva slična preosetljivosti kao što su: generalizovana urtikarija i koprivnjača (crvenilo kože sa teškim svrabom i pojavom plikova po koži), osip, nedostatak vazduha, kašalj, stezanje ili bol u grudima, zviždanje pri disanju, suviše nizak krvni pritisak (hipotenzija); gubitak svesti, ubrzan rad srca; teške reakcije preosetljivosti koje mogu izazvati otežano gutanje i/ili disanje, crveno oteklo lice i/ili ruke (anafilaksa).

Ukoliko se pojave alergijske ili anafilaktičke reakcije, odmah prekinite primenu ovog leka i obavestite Vašeg lekara.

Kod dece koja nisu prethodno lečena lekovima koji sadrže faktor VIII, inhibitorna antitela (videti odeljak 2) mogu se razviti veoma često (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek); međutim, kod pacijenata koji su prethodno lečeni lekovima koji sadrže faktor VIII (više od 150 dana terapije), pojava rizika je povremena (može da se javi kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek). Ako se ovo desi

Vama ili Vašem detetu, ovaj lek možda neće delovati pravilno i Vi ili Vaše dete možete imati uporno krvarenje. Ako se ovo dogodi, morate se odmah obratiti Vašem lekaru.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite 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  
Website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **5. Kako čuvati lek Recombinate 250**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Recombinate 250 posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji i bočici nakon "Važi do: ". Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

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

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

U toku roka upotrebe, ovaj lek se može čuvati na temperaturi od 15°C do 25°C, ukoliko će se upotrebiti u roku od šest meseci.

Ne vraćati u frižider ukoliko je proizvod bio čuvan na temperaturi od 15°C do 25°C.

Rok upotrebe nakon pripreme rastvora (rekonstitucije): nakon rekonstitucije, lek Recombinate 250 treba primeniti odmah, a najkasnije u roku od 3 sata.

Nemojte koristiti ovaj lek ako primetite da je rastvor promenio boju, da je zamućen, ima talog ili vidljive čestice. Nemojte koristiti ovaj lek ukoliko je oštećeno pakovanje ili narušena sterilna barijera ili ako na bilo koji način ne odgovara originalnom pakovanju.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći zaštititi životne sredine.

### **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

#### **Šta sadrži lek Recombinate 250**

- Aktivna supstanca je: oktokog alfa.

Lek Recombinate 250 po bočici nominalno sadrži 250 i.j. oktokog alfa, humanog faktora koagulacije VIII, rekombinantnog.

Ovaj lek sadrži približno 25 i.j./mL oktokog alfa, humanog faktora koagulacije VIII, rekombinantnog nakon rekonstitucije sa 10 mL vode za injekcije.

- Pomoćne supstance su:

za prašak: albumin, humani; natrijum-hlorid; histidine; makrogol 3350; kalcijum-hlorid, dihidrat; hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH) i natrijum-hidroksid (za podešavanje pH).

za rastvarač: voda za injekcije.

## **Kako izgleda lek Recombinate 250 i sadržaj pakovanja**

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak: beo do bleđožut prašak ili praškasta masa.

Rastvarač (voda za injekciju): bistar i bezbojna tečnost.

Rekonstituisani rastvor: bistar do blago opalescentan, bezbojan do bleđožut rastvor bez stranih čestica.

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak: bezbojna staklena bočica tipa I, zapremine 30 mL, sa silikonizovanim čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i plastičnim *flip-off* zatvaračem od polipropilena.

za rastvarač: bezbojna staklena bočica tipa I, zapremine 20 mL, sa silikonizovanim čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i plastičnim *flip-off* zatvaračem od polipropilena, koja sadrži 10 mL vode za injekcije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 250 i.j.), jedna bočica sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 10 mL), jedan komplet za rekonstituciju (Baxject II), jedan sterilni plastični špric za jednokratnu upotrebu, jedan sterilni mini infuzioni set, dva alkoholna tupfera, dva flastera i Uputstvo za lek.

## **Nosilac dozvole i proizvođač**

Nosilac dozvole: FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

Proizvođač: BAXALTA BELGIUM MANUFACTURING SA, Boulevard Rene Branquart 80, Lessines, Belgija

## **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

April, 2019.

## **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

## **Broj i datum dozvole**

515-01-02447-18-001 od 11.04.2019.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

## **Terapijske indikacije**

Terapija i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (kongenitalna deficijencija faktora VIII). Ovaj lek ne sadrži *von Willebrand*-ov faktor i zato nije indikovano za terapiju *von Willebrand*-ove bolesti.

Lek Recombinate 250 je namenjen za upotrebu kod svih starosnih grupa, od novorođenčadi do odraslih.

## **Doziranje i način primene**

### **Doziranje**

Doza i trajanje supstitucione terapije zavise od težine poremećaja hemostatske funkcije, mesta i obima krvarenja i od kliničkog stanja pacijenta. Terapiju treba sprovoditi u saradnji sa lekarom koji ima iskustva u lečenju poremećaja krvarenja i laboratorijom koja ima mogućnost za određivanje koncentracije faktora VIII u plazmi.

Broj jedinica faktora VIII koji se primenjuje je izražen u Internacionalnim jedinicama (i.j.), prema važećim standardima SZO za proizvode faktora VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi se izražava ili u procentima (u odnosu na normalne vrednosti u humanoj plazmi) 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.



Očekivani *in vivo* maksimalni porast koncentracije leka Recombinate 250 u plazmi izražen kao i.j./dL plazme ili u % (procentima) normalne vrednosti može se odrediti množenjem primenjene doze po kg telesne mase, i.j./kg, sa brojem 2.

Metoda određivanja doze prikazana je u sledećim primerima:

Očekivano povećanje faktora VIII (%) =  $\frac{\text{broj primenjenih i.j.} \times 2\%/i.j./kg}{\text{telesna masa(kg)}}$

Primer za odraslu osobu od 70 kg telesne mase:  $\frac{1750 \text{ i.j.} \times 2\%/i.j./kg}{70 \text{ kg}} = \sim 50\%$

Ili

Potrebna doza (i.j.):  $\frac{\text{telesna masa (kg)} \times \text{potreban \% povećanja faktora VIII}}{2\%/i.j./kg}$

Primer za dete od 40 kg telesne mase:  $\frac{40 \text{ kg} \times 70\%}{2\%/i.j./kg} = 1400 \text{ i.j.}$

Pažljiva kontrola supstitucione terapije veoma je važna, naročito u slučaju velikih operacija ili kod krvarenja opasnih po život. Iako se doza može odrediti prema gore opisanom postupku, strogo se preporučuje da se, kad god je moguće, odgovarajući testovi, uključujući seriju određivanja faktora VIII u plazmi pacijenta, sprovedu u određenim intervalima kako bi se pratilo da li su postignuti potrebni nivoi faktora VIII i da li se održavaju. Ako se ne postignu potrebni nivoi faktora VIII u plazmi pacijenta ili ako krvarenje nije pod kontrolom posle odgovarajuće doze, treba posumnjati na prisustvo inhibitora. Laboratorijskim analizama može se odrediti prisustvo inhibitora i izraziti brojem internacionalnih jedinica faktora VIII koje neutrališe svaki mL plazme (*Bethesda* jedinice) ili određivanjem ukupnog volumena plazme. Ukoliko je inhibitor prisutan u koncentraciji manjoj od 10 *Bethesda* jedinica po mL, naknadna primena faktora VIII može neutralisati inhibitor. Zbog toga, dopunska primena faktora VIII treba da pokaže očekivani odgovor. Laboratorijska kontrola nivoa faktora VIII je u ovakvoj situaciji neophodna. Nivo inhibitora iznad 10 *Bethesda* jedinica po mL može kontrolu hemostaze sa faktorom VIII učiniti ili nemogućom ili nepraktičnom zbog potrebne velike doze.

Prikazana šema za doziranje u Tabeli 1 može poslužiti kao vodič za odrasle i decu. Doza i intervali primene treba da se uvek usklađuju prema kliničkoj efektivnosti kod svakog pacijenta pojedinačno.

Lek Recombinate 250 se takođe može koristiti i u profilaksi (kratkotrajnoj ili dugotrajnoj) krvarenja, što određuje lekar za svakog pacijenta individualno.

**Tabela 1: Šema doziranja Krvarenje**

Stepen krvarenja/tip hirurške intervencije	Potrebna maksimalna aktivnost faktora VIII u krvi posle infuzije (% od normalne ili i.j./dL plazme)	Učestalost primene infuzije
Stepen krvarenja Rana hemartroza, krvarenje iz mišića ili krvarenje u usnoj duplji	20-40	Ponavljati infuziju svakih 12 do 24 sata u toku 1-3 dana, sve dok epizode krvarenja, na šta ukazuje bol, ne prestanu ili se ne postigne izlječenje
Obimnija hemartroza, krvarenje iz mišića ili hematomi	30-60	Ponavljati infuziju svakih 12 do 24 sata tokom 3 dana ili duže, dok bol i bolest ne prođu.
Krvarenja opasna po život kao što su intrakranijalno	60-100	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata sve do prestanka životne

krvarenje, krvarenje u grlu, teško krvarenje u abdomenu		opasnosti.
<b>Operacije</b>		
Tip operacije		
Manje operacije, uključujući vađenje zuba	30-60	Pojedinačna infuzija uz oralnu antifibrinolitičku terapiju u toku jednog sata, dovoljna je u oko 70% slučajeva. Svakih 24 sata, najmanje 1 dan, dok se ne postigne izlječenje.
Veće operacije	80-100 (pre i post –operativno)	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata u zavisnosti od stepena izlječenja.

Ovo je prikaz maksimalnih aktivnosti faktora VIII kod pacijenata kod kojih se očekuje prosečno poluvreme eliminacije za faktor VIII. Ako se smatra potrebnim, maksimalnu aktivnost meriti unutar pola sata od primene. Kod pacijenata sa relativno kratkim poluvremenom eliminacije za faktor VIII, može biti neophodno povećati dozu i/ili učestalost primene.

Na svakoj bočici leka Recombinate 250 naveden je tačan sadržaj humanog faktora koagulacije VIII, rekombinantnog, odnosno jačina ovog leka je izražena u i.j. po bočici.

Jačina leka je određena prema SZO Internacionalnom standardu za koncentrat faktora VIII:C. Eksperimenti su pokazali da za postizanje odgovarajućeg nivoa aktivnosti, treba upotrebljavati plastične test epruvete i pipete, kao i supstrat koji sadrži normalan nivo *von Willebrand*-ovog faktora.

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

Pacijenti treba da se kontrolišu na razvoj inhibitora faktora VIII. Ako se ne postignu očekivani nivoi aktivnosti faktora VIII u plazmi, ili ako se krvarenje ne može kontrolisati odgovarajućom dozom, treba sprovesti ispitivanje da se odredi da li je prisutan inhibitor faktora VIII. Kod pacijenata koji imaju visok nivo inhibitora, terapija faktorom VIII može biti neefektivna i treba da se preduzmu druge terapijske mere.

Lečenje takvih pacijenata treba da sprovodi lekar koji ima iskustva u nezi pacijenata sa hemofilijom. Videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ovaj lek je pogodan za upotrebu kod dece svih uzrasta, uključujući i novorođenčad (studije bezbednosti i efikasnosti su sprovedene i kod prethodno lečene i kod prethodno nelečene dece, videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka). Za terapiju po potrebi, doziranje kod pedijatrijskih pacijenata se ne razlikuje od doziranja kod odraslih.

Za dugotrajnu profilaksu protiv krvarenja kod pacijenata sa teškom hemofilijom A, u nekim slučajevima mogu biti neophodni kraći vremenski intervali ili veće doze od uobičajenih doza od 20 do 40 i.j. faktora VIII po kg telesne mase u intervalima od 2 do 3 dana.

#### **Način primene**

Lek se primenjuje intravenski, nakon rekonstitucije sa priloženim rastvaračem (videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*). Nakon rekonstitucije, ovaj lek treba primeniti odmah, a najkasnije u roku od 3 sata.

Nakon rekonstitucije, ne čuvati u frižideru. Ovaj lek se primenjuje brzinom do 10 mL po minutu. Puls treba izmeriti pre i za vreme primene ovog leka. Ukoliko se pojavi značajno ubrzanje pulsa, smanjenjem brzine ili privremenim prekidom primene simptomi obično odmah nestaju (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Neželjena dejstva*).

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

#### **Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci, navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Lek Recombinate 250 je kontraindikovano kod pacijenata kod kojih se javila alergijska reakcija na proteine miša, goveda ili hrčka.

### **Posebna upozorenja i mere opreza**

Prijavljene su teške alergijske reakcije na ovaj lek. Pacijente sa poznatom preosetljivošću na proteine miša, goveda ili hrčka treba lečiti uz oprez. Pacijente treba upoznati sa ranim znacima reakcija preosetljivosti kao što su koprivnjača, generalizovana urtikarija, stezanje u grudima, zviždanje pri disanju, hipotenzija i anafilaksa. Ukoliko se alergijska ili anafilaktička reakcija jave, injekcija/infuzija treba odmah da se zaustavi. Odgovarajuća antišok terapija treba da je uvek dostupna.

### **Inhibitori**

Pojava neutrališućih antitela, inhibitora faktora VIII je poznata komplikacija u terapiji kod pacijenata sa hemofilijom A. Ovi inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji su usmereni protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII, što se izražava u *Bethesda* jedinicama (B.j.) po mL plazme, određenim pomoću modifikovane analize po *Bethesda*. Rizik od razvoja inhibitora je u korelaciji sa težinom oboljenja kao i stepenom izloženosti faktoru VIII. Ovaj rizik je najveći posle prvih 20 dana terapije. Retko, inhibitori se 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 savetuje da se svi pacijenti pažljivo prate na razvoj inhibitora prilikom promene sa jednog leka na drugi.

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

Uopšteno, pacijenti koji su na terapiji lekovima koji sadrže faktor VIII treba pažljivo da se kontrolišu na razvoj inhibitora odgovarajućim kliničkim posmatranjem i laboratorijskim testovima.

Ukoliko se očekivani nivoi aktivnosti faktora VIII u plazmi ne postignu, ili ako se krvarenje ne može kontrolisati sa odgovarajućom dozom, treba ispitati prisustvo inhibitora faktora VIII.

Kod pacijenata sa visokim nivoom inhibitora, terapija faktorom VIII može biti neefektivna i moraju se razmotriti druge terapijske mogućnosti. Zbrinjavanje ovih pacijenata treba da rukovodi lekar sa iskustvom u lečenju hemofilije i sa inhibitorima faktora VIII.

Preporučuje se da, svaki put kad se lek Recombinate 250 primeni, zabeleži ime pacijenta i broj serije leka kako bi se održala veza između pacijenta i broja serije leka.

Ovaj lek sadrži 1,5 mmol natrijuma po bočici. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

### *Pedijatrijska populacija*

Upozorenja i mere opreza kod dece se ne razlikuju od onih koje su date za odrasle.

### **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

### **Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja faktora VIII na reproduktivnu sposobnost životinja. Zbog retke pojave hemofilije A kod žena, ne postoji iskustvo vezano za upotrebu faktora VIII u toku trudnoće i dojenja. Prema tome, faktor VIII u trudnoći i dojenju se može koristiti samo ako je to jasno indikovano.

### **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu zabeleženi uticaji leka Recombinate 250 na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

## Neželjena dejstva

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U sledećoj tabeli navedene su neželjene reakcije zabeležene spontanim prijavljivanjem i u toku kliničkih studija. U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazani prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost je određena korišćenjem sledećih kriterijuma: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Povremeno	Infekcija uha
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno (PTPs) <sup>1</sup> Veoma često (PUPs) <sup>1</sup>	Inhibicija faktora VIII
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato	Anafilaktična reakcija Preosetljivost <sup>2</sup>
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno	Vrtoglavica Tremor
	Nepoznato	Gubitak svesti Sinkopa Glavobolja Parestezija
Kardiološki poremećaji	Nepoznato	Cijanoza Tahikardija
Vaskularni poremećaji	Povremeno	Epistaksa Naleti crvenila Hematom Hipotenzija Bledilo Hladni ekstremiteti
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Bol u grlu
	Nepoznato	Dispneja Kašalj Zviždanje pri disanju (engl. <i>wheezing</i> )
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Mučnina
	Nepoznato	Povraćanje Bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Hiperhidroza Pruritus Osip Makulopapularni osip
	Nepoznato	Angioedem Urtikarija Perutanje kože Eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Bol u ekstremitetima
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Drhtavica
	Povremeno	Zamor Pireksija

	Nepoznato	Malaksalost Reakcije na mestu primene injekcije Bol u grudima Osećaj nelagodnosti u grudima
Ispitivanja	Povremeno	Izmenjene vrednosti rezultata pri proveri sluha

<sup>1</sup>Učestalost se zasniva na studijama sa svim lekovima koji sadrže faktor VIII koje su uključile pacijente sa teškim oblikom hemofilije A. PTPs-prethodno lečeni pacijenti, PUPs-prethodno nelečeni pacijenti

<sup>2</sup>Rani znaci reakcije preosetljivosti su na primer urtikarija, dispneja, kašalj, osećaj nelagodnosti u grudima, zviždanje pri disanju, anafilaksa, osip, hipotenzija, pruritus, drhtavica, naleti crvenila, pireksija, cijanoza, tahikardija, povraćanje, sinkopa, glavobolja. Savetuje se oprez kod primene ovog leka kod pacijenata sa poznatim alergijskim reakcijama na sastojke ovog leka (pogledati odeljke Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

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

#### Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama, osim razvoja inhibitora kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni, nisu primećene posebne razlike u neželjenim reakcijama povezane sa starošću pacijenata.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućavakontinuirano 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)113951131

Website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **Preoziranje**

Nisu poznati slučajevi preoziranja.

#### **Lista pomoćnih supstanci**

##### Prašak:

Albumin, humani;

Natrijum-hlorid;

Histidin;

Makrogol 3350;

Kalcijum-hlorid, dihidrat;

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH).

##### Rastvarač:

Voda za injekcije

## **Inkompatibilnost**

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

Treba koristiti samo infuzioni set koji je dostupan u pakovanju, jer može doći do neuspeha terapije kao posledica adsorpcije humanog faktora koagulacije VIII na unutrašnje površine drugih infuzionih setova.

## **Rok upotrebe**

3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: nakon rekonstitucije, lek Recombinate 250 treba primeniti odmah, a najkasnije u roku od 3 sata.

## **Posebne mere opreza pri čuvanju**

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

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

U toku roka upotrebe, ovaj lek se može čuvati na temperaturi od 15°C do 25°C, ukoliko će se upotrebiti u roku od šest meseci.

Ne vraćati u frižider ukoliko je proizvod bio čuvan na temperaturi od 15°C do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak *Rok upotrebe*.

## **Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak: bezbojna staklena bočica tipa I, zapremine 30 mL, sa silikonizovanim čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i plastičnim *flip-off* zatvaračem od polipropilena.

za rastvarač: bezbojna staklena bočica tipa I, zapremine 20 mL, sa silikonizovanim čepom od brombutil gume, aluminijumskim prstenom i plastičnim *flip-off* zatvaračem od polipropilena, koja sadrži 10 mL vode za injekcije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa praškom za rastvor za injekciju (1 x 250 i.j.), jedna bočica sa rastvaračem za rastvor za injekciju (1 x 10 mL), jedan komplet za rekonstituciju (Baxject II), jedan sterilni plastični špric za jednokratnu upotrebu, jedan sterilni mini infuzioni set, dva alkoholna tupfera, dva flastera i Uputstvo za lek.

## **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primen leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Nakon rekonstitucije sa priloženom rastvaračem, rekonstituisani rastvor primeniti intravenski. Treba upotrebiti plastični špric za jednokratnu upotrebu koji je priložen u pakovanju.

- Upotrebiti odmah, a najkasnije u roku od 3 sata.
- Ne čuvati rastvor u frižideru nakon rekonstitucije
- Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.
- Rastvor treba da je bistar ili blago opalescentan. Ne koristiti rastvor ako je zamućen ili ima talog. Pre primene, rekonstituisani rastvor treba vizuelno pregledati na prisustvo vidljivih čestica ili promenu boje.
- Ne koristiti lek ukoliko je oštećeno pakovanje ili narušena sterilna barijera ili ako na bilo koji način ne odgovara originalnom pakovanju.

## **Rekonstitucija: koristiti aseptičnu tehniku**

1. Sačekajte da lek Recombinate 250 (bočica sa praškom) i voda za injekcije (bočica sa rastvaračem) dostignu sobnu temperaturu (15-25°C) pre primene.
2. Uklonite zatvarače sa bočica sa praškom i rastvaračem.
3. Očistite čepove alkoholnim tupferima. Staviti bočice na ravnu površinu.
4. Otvorite pakovanje sa Baxject II kompletom odstranjivanjem papirnog poklopca bez dodirivanja unutrašnjosti (Slika a). Ne vaditi sadržaj iz pakovanja.

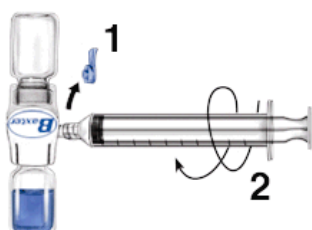
- Postavite pakovanje iznad bočice sa rastvaračem i ubacite plastični šiljak kroz čep bočice sa rastvaračem. Privući ivice pakovanja i izvući komplet Baxject II iz pakovanja (Slika b). Ne skidati plavi zatvarač sa Baxject II kompleta.
- Tako postavljen sistem sa Baxjectom II okrenuti da bočica sa rastvaračem bude sa gornje strane sistema. Ubacite drugi plastični šiljak kroz čep bočice sa lekom Recombinate 250. Vakuuum će povući rastvarač u bočicu sa lekom Recombinate 250 (Slika c).
- Protresite blago sve dok se sav prašak ne rastvori. Proverite da li se sav lek Recombinate 250 potpuno rastvorio; u protivnom, lek neće proći kroz priloženi filter. Prašak se rastvara brzo (obično za manje od 1 minut).



#### Primena: koristiti aseptični postupak

- Preporučuje se da primena počne odmah, a najkasnije u toku 3 sata nakon rekonstitucije. Rekonstituisani rastvor ne treba čuvati u frižideru.
- Preparate za parenteralnu primenu treba pregledati pre primene radi eventualno prisutnih vidljivih čestica ili promene boje, kad god to rastvor i kontejner dozvoljavaju.
- Za rekonstituisani rastvor leka Recombinate 250 je prihvatljivo da bude bistar do blago opalescentan, bezbojan do bledožut rastvor, bez vidljivih čestica.
  - Skinite plavi zatvarač sa Baxject II. Ne dozvolite da vazduh uđe u špric. Povežite špric sa Baxject II (Slika d).
  - Okrenite sistem (da bočica sa koncentratom bude na vrhu). Povucite koncentrat u špric laganim povlačenjem klipa u nazad (Slika e).
  - Odvijte špric.
  - Postavite set za infuziju na špric. Primenite intravenski. Lek se može davati brzinom do 10 mL/min. Pre i za vreme primene leka Recombinate 250, treba meriti puls. Ukoliko se pojavi značajno povećanje, smanjenje brzine infuzije ili privremeni prestanak davanja leka obično dovode do trenutnog nestajanja simptoma (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Neželjena dejstva*).

Slika d



Slika e

