

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: oktokog alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Oktokog alfa, 25 i.j. po mL rekonstituisanog rastvora:

Nakon rekonstitucije: Jedna bočica od 10 mL sadrži 250 i.j. 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.

Aktivnost se određuje po Evropskoj Farmakopeji, hromogenim testom u odnosu na FDA Mega standard kalibrisanom prema standardu SZO. Specifična aktivnost aktivne supstance oktokog alfa je približno 4000-8000 i.j./mg proteina.

Lek Recombinate 250 sadrži humani faktor koagulacije VIII, rekombinantni (INN: oktokog alfa). Oktokog alfa (humani faktor koagulacije VIII, rekombinantni) je prečišćeni protein koji se sastoji od 2332 aminokiseline. Sadrži jednu aminokiselinsku sekvencu koja je uporediva sa faktorom VIII i post-translacione modifikacije slično kao molekul poreklom iz plazme. Humani faktor koagulacije VIII, rekombinantni je glikoprotein koji je proizveden genetskim inženjeringom na ćelijama sisara dobijenim od ćelija jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.

Jedna bočica sa praškom sadrži približno 35 mg (1,5 mmol) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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.

4.2. 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:

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

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

Ili

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

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

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, sprovode 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 izlečenje

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 krvarenje, krvarenje u grlu, teško krvarenje u abdomenu	60-100	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata sve do prestanka životne opasnosti.
Operacije		
Tip operacije		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.
Manje operacije, uključujući vađenje zuba	30-60	
Veće operacije	80-100 (pre i post –operativno)	Ponavljati infuziju svakih 8 do 24 sata u zavisnosti od stepena izlečenja.

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. Lečenja takvih pacijenata treba da sprovodi lekar koji ima iskustva u nezi pacijenata sa hemofilijom. Videti odeljak 4.4.

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 5.1.). 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 6.6). 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 4.4 i 4.8.).

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

4.4. 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.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

4.6. 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.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. 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) ¹ Veoma često (PUPs) ¹	Inhibicija faktora VIII
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato	Anafilaktična reakcija Preosetljivost ²
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

¹Učestalost 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

²Rani 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 4.3 i 4.4).

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

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu poznati slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici, faktori koagulacije krvi

ATC šifra: B02BD02

Kompleks Faktor VIII/*von Willebrand* faktor se sastoji od dva molekula (faktor VIII i *von Willebrand*-ov faktor) sa različitim fiziološkim funkcijama.

Kada se primene kod pacijenata sa hemofilijom, faktor VIII se veže za *von Willebrand*-ov faktor u cirkulaciji.

Aktivirani faktor VIII služi kao kofaktor za aktivirani faktor IX, ubrzavajući konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X konvertuje protrombin u trombin. Trombin zatim konvertuje fibrinogen u fibrin i ugrušak (koagulum) može da se formira. Hemofilija A je nasledni poremećaj koagulacije krvi zavisan od pola, a posledica je smanjenog nivoa faktora VIII:C što dovodi do izliva krvi u zglobove, mišiće i unutrašnje organe, bilo spontano bilo kao rezultat povreda ili hirurških intervencija. Terapijom nadoknade povećava se nivo faktora VIII u plazmi i na taj način se privremeno koriguje nedostatak faktora i sklonost ka krvarenju.

Ovaj lek je ispitivan na 71 prethodno nelečenom detetu. Medijana uzrasta u vreme prve infuzije ovog leka bila je 10 meseci (od 2 dana do 50 meseci). Podnošljivost leka je bila dobra, bez značajnih kratkotrajnih neželjenih efekata. Njegova klinička efikasnost bila je uporediva sa drugim kompletnim molekulima faktora VIII kako kod akutne hemoragije tako i kod profilakse hirurških intervencija (10 pacijenata je bilo podvrgnuto hirurškim intervencijama). Tokom dugotrajnih praćenja, incidenca neželjenih efekata bila je 0,86/1000 infuzija. Nijedan neželjeni efekat nije bio ozbiljan, niti opasan po život pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetičke studije sa 69 prethodno lečenih pacijenata pokazale su da je prosečno poluvreme eliminacije iz cirkulacije za ovaj lek $14,6 \pm 4,9$ sati ($n=67$), što statistički nije bilo značajno različito u odnosu na lek Hemofil M, faktor VIII dobijen iz plazme. Prosečno poluvreme eliminacije za lek Hemofil M bilo je $14,7 \pm 5,1$ sati ($n=61$). Utvrđeni osnovni oporavak (*recovery*) posmatran posle infuzije ovog leka u dozi od 50 i.j./kg bio je $123,9 \pm 47,7$ i.j./dL ($n=23$), što je značajno veće u odnosu na utvrđeni osnovni oporavak posle infuzije leka Hemofil M, $101,7 \pm 31,6$ i.j./dL ($n=61$). Međutim, izračunata razlika između utvrđenog i očekivanog oporavka (t.j. 2% povećanje aktivnosti faktora VIII nakon primene 1 i.j. rekombinantnog faktora VIII/kg telesne mase) posle infuzije ovog leka ($121,2 \pm 48,9\%$) je slična onoj nakon primene leka Hemofil M ($123,4 \pm 16,4\%$).

Ukupno 494 studije oporavka dobijene su sa 68 prethodno nelečenih pacijenata. 212 studija oporavka sprovedeno je kada su pacijenti lečeni zbog krvarenja, sa prosečnom vrednosti \pm SD utvrđenog oporavka od $70,0 \pm 37,9$ i.j./dL ($N=208$) (4 vrednosti oporavka su izostavljene iz analize kao neupotrebljive). Velike varijacije su zbog velikog raspona u datoj dozi, od 13,8 do 103,2 i.j./kg (prosečna vrednost \pm SD je $36,0 \pm 16,2$, a medijana 30,2 i.j./kg). Izračunato prema varirajućim dozama, odnos utvrđeni/predviđeni oporavak je bio prosečno $1,0 \pm 0,3$.

Ukupno 68 studija oporavka je sprovedeno kada su pacijenti nastavili da dobijaju infuziju u kontinuiranoj terapiji zbog već postojećeg krvarenja. Utvrđeni oporavak posle infuzije faktora VIII je bio korigovan za nivo faktora VIII pre infuzije. Prosečna vrednost \pm SD utvrđenog oporavka je bila $88,6 \pm 38,2$ i.j./dL ($N=66$, sa dve vrednosti opravka koje su izostavljene iz analize kao neupotrebljive). Opet je veliki raspon u datoj tj. utvrđenoj dozi, od 18,5 do 85,7 i.j./kg (prosečna vrednost \pm SD je $38,6 \pm 15,9$, a medijana 32,1 i.j./kg) doveo do značajnijih varijacija u zabeleženom oporavku. Prosečna vrednost \pm SD odnosa utvrđeni/predviđeni oporavak, bila je $1,0 \pm 0,3$ uz medijanu od 1,0.

Ukupno 214 studije oporavka faktora VIII u plazmi sprovedeno je kada su pacijenti bili u stabilnom stanju što je rezultovalo u prosečnom utvrđenom oporavku od $71,6 \pm 29,7$ i.j./dL ($N=209$, uz 5 vrednosti opravka koje su izostavljene iz analize kao neupotrebljive). Opseg primenjenih doza bio je od 10,4 do 68,1 i.j./kg (prosečna vrednost \pm SD je $38,0 \pm 12,7$, a medijana 36,1 i.j./kg). Prosečna vrednost \pm SD odnosa utvrđeni/predviđeni oporavak bila je $1,0 \pm 0,3$.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ovaj lek se ponaša kao endogeni faktor VIII. Doze koje su nekoliko puta veće od preporučenih humanih doza po kilogramu telesne mase, ne pokazuju nikakav toksični efekat na laboratorijskim životinjama. Ovaj lek je ispitivan na mutagenost u dozama znatno većim u odnosu na koncentraciju faktora VIII u plazmi *in vitro* i u dozama do 10 puta većim od očekivanih maksimalnih kliničkih doza *in vivo*, i nije izazvao reverzne mutacije, hromozomske aberacije ili povećanje mikronukleusa u polihromatskim eritrocitima koštane srži. Kako kliničko iskustvo ne pruža saznanja o tumorogenim ili mutagenim efektima primene ovog leka, dugoročne studije na životinjama o mogućem karcinogenom potencijalu se ne smatraju neophodnim.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. 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

6.2. 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.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

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

6.4. 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 6.3.

6.5. 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.

6.6. 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

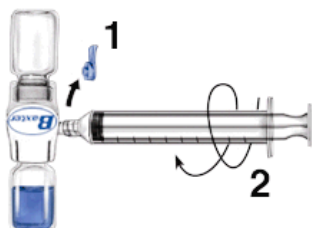
1. Sačekajte da lek Recombinate 250 (bočica sa praškom) i voda za injekcije (bočica sa rastvaračem) dostignu sobnu temperaturu (15-25°C) pre primene.
2. Uklonite zatvarače sa bočica sa praškom i rastvaračem.
3. Očistite čepove alkoholnim tupferima. Staviti bočice na ravnu površinu.
4. Otvorite pakovanje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



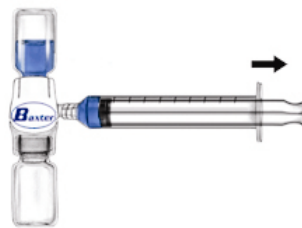
Primena: koristiti aseptični postupak

- 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.
 1. Skinite plavi zatvarač sa Baxject II. Ne dozvolite da vazduh uđe u špric. Povežite špric sa Baxject II (Slika d).
 2. Okrenite sistem (da bočica sa koncentratom bude na vrhu). Povucite koncentrat u špric laganim povlačenjem klipa u nazad (Slika e).
 3. Odvijte špric.
 4. 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 4.4 i 4.8).

Slika d



Slika e



7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX DOO BEOGRAD, Koče Kapetana 36, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02447-18-001

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

Datum prve dozvole: 02.10.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2019.