

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2009-08-28

Handwritten signature

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Recombinate 250 IU, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oktokog alfa 25 j.m./ml odtworzonego roztworu

Po odtworzeniu : Jedna fiolka z 10 ml zawiera 250 j.m. oktokogu alfa

Recombinate 250 IU, zawiera nominalnie 250 j.m. oktokogu alfa, rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia , na fiolkę.

Po odtworzeniu w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań produkt ten zawiera około 25 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.

Recombinate 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.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub białawy miazgi 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.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

4.2.1. 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.

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

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

lub

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

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

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.

Recombinate 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).

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

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

Tabela I. **Schemat dawkowania**
Krwawienie

<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 fiołce Recombinate jest podana aktywność czynnika przeciwhemofilowego (rekombinowanego), Recombinate, wyrażona w j.m. na fiołkę.

Oznaczenie aktywności jest wykonywane w odniesieniu do międzynarodowego wzorca WHO dla koncentratu czynnika VIII. 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 Willebrand.

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. W niektórych przypadkach, zwłaszcza u młodszych pacjentów, konieczne mogą być krótsze odstępy między kolejnymi dawkami lub większe dawki.

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.

4.2.2. Sposób podawania

Preparat należy podawać dożylnie po odtworzeniu w dostarczonym rozpuszczalniku (patrz punkt 6.6). Zaleca się rozpoczęcie podawania w ciągu trzech godzin po odtworzeniu. Odtworzonego produktu nie należy umieszczać w lodówce. Preparat 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 zwykle na szybkie ustąpienie objawów. (patrz punkty 4.4 i 4.8)

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych. Stwierdzone reakcje uczuleniowe na białka bydlęce, mysie lub chemiczne.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Odnotowywano ciężkie reakcje alergiczne na Recombinate. Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na białko mysie, bydlęce lub chemiczne 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.

Jeśli nie udaje się osiągnąć oczekiwanych poziomów AHF w osoczu lub jeśli krwawienia nie daje się opanować po podaniu odpowiedniej dawki, należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne wykrywające obecność inhibitora.

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, które oznacza się w jednostkach Bethesda (*Bethesda Units = BU*) na mililitr osocza z użyciem zmodyfikowanej metody Bethesda. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji, oraz od innych czynników genetycznych i środowiskowych. 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 rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawrotu inhibitorów (niskiego miana).

Pacjenci leczeni rekombinowanym VIII czynnikiem krzepnięcia powinni być dokładnie monitorowani pod kątem wytwarzania inhibitorów poprzez obserwacje stanu klinicznego i badania laboratoryjne. Patrz również punkt 4.8.

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 dawkę. Należy to uwzględnić u pacjentów na kontrolowanej diecie niskosodowej.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaobserwowano żadnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

4.6. Ciąża i laktacja

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 mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie stwierdzono żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Poniższa tabela zawiera zestawienie działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu na rynek i w badaniach klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości 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 nie znana (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	często	Inhibicja czynnika VIII ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	nie znana	Wstrząs anafilaktyczny Nadwrażliwość ²
Zaburzenia układu nerwowego	niezbyt często	Zawroty głowy Drżenie

	nie znana	Omdlenia Ból głowy
Zaburzenia serca	nie znana	Sinica Częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	Krwawienie z nosa Nagłe zaczerwienienie twarzy Krwiaki Niedociśnienie Bładość Oziębienie kończyn
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	Bóle gardła i krtani
	nie znana	Duszność Kaszel Ucisk w klatce piersiowej Świszczący oddech
Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	Nudności
	nie znana	Wymioty Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	Pocenie się Świąd Wysypka Wysypka grudkowo-plamista
	nie znana	Pokrzywka Złuszczenie się skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	Bóle kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	Dreszcze
	niezbyt często	Zmęczenie Gorączka
Badania diagnostyczne	niezbyt często	Nieprawidłowości w teście stymulacji akustycznej

¹ W badaniu klinicznym PTP (PTP = *previously treated patients*, pacjenci wcześniej leczeni), u żadnego z 71 pacjentów nie doszło do wytwarzania nowych przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII, ale u 22 z 72 poddanych ocenie wg. protokołu PUP (PUP = *previously untreated patients*, pacjenci wcześniej nie leczeni) leczonych Recombinate powstały przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII i podana powyżej częstość odnosi się do danych z badania PUP. Spośród tych 22 pacjentów, 10 miało wysokie miano (≥ 5 jednostek Bethesda), a 12 niskie miano przeciwciał (< 5 jednostek Bethesda).

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 preparatu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Tworzenie się przeciwciał neutralizujących, inhibitorów, przeciwko czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Tymi inhibitorami są zawsze przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII. Ich miano wyraża się w jednostkach Bethesda (B.U.) na ml osocza.

Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest skorelowane z ekspozycją na czynnik przeciwhemofilowy VIII i jest najwyższe w pierwszych 20 dniach podawania. Zgłaszana w badaniach częstość występowania przeciwciał inhibitorowych u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, u których ryzyko wytworzenia inhibitorów jest duże (tj. u pacjentów nie poddawanych wcześniej leczeniu) wynosi dla preparatu Recombinate 31%, co mieści się w zakresie ustalonym dla czynników przeciwhemofilowych pochodzących z osocza. Pacjenci leczeni preparatem Recombinate powinni być uważnie monitorowani pod kątem pojawienia się przeciwciał inhibitorowych poprzez właściwą obserwację kliniczną i badania laboratoryjne.

4.9. Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania leku.

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 krwioobiegu 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 wlewie. 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 endogenny czynnik 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
Histrydyna
Makrogol 3350
Wapnia chlorek dwuwodny

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

2 lata. Po odtworzeniu 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 odtworzeniu – 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) + urządzenie do odtwarzania (BAXJECT II) + jedną jałową plastikową strzykawkę jednorazowego użytku + jeden jałowy mini zestaw do wlewów + 2 waciki nasączone alkoholem + 2 plastry.

Zamiast urządzenia BAXJECT II dołączany może być zestaw igieł do odtwarzania złożony z jednej jałowej igły dwustronnej (do przeniesienia rozpuszczalnika do fiolki z Recombinate) i jednej jałowej igły z filtrem (do pobrania odtworzonego roztworu do strzykawki).

Wielkość opakowania 1

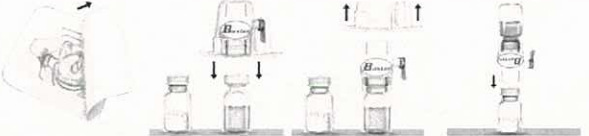
6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

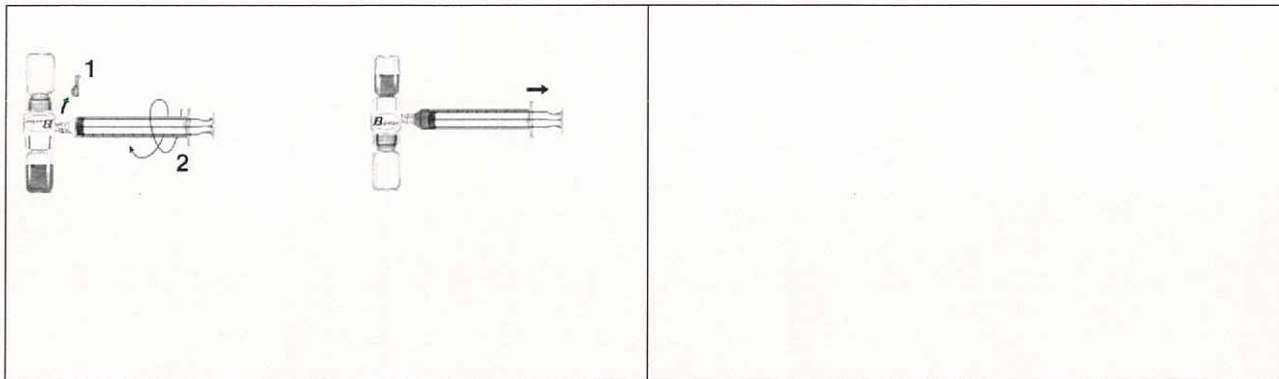
Preparat należy podawać dożylnie po odtworzeniu w dostarczonej jałowej wodzie do wstrzykiwań. Należy użyć jednorazowej plastikowej strzykawki, dostarczonej z produktem.

- Zużyć w ciągu trzech godzin po odtworzeniu .
- Po odtworzeniu preparatu nie umieszczać w lodówce.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu 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 roztwór produktu 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.

ODTWARZANIE: PRZESTRZEGAĆ ZASAD ASEPTYKI

Odtwarzanie z użyciem BAXJECT II	Odtwarzanie z użyciem igieł
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. 3. Przemyć korki wacikiem nasączonym alkoholem. Umieścić fiołki na płaskiej powierzchni. 4. Otworzyć opakowanie urządzenia BAXJECT II przez oderwanie papierowego wieczka, nie dotykając wnętrza (Ryc. a). Nie wyjmować urządzenia z opakowania. 5. Obrócić opakowanie do góry dnem i przebić przezroczyste plastikowe ostrze przez korek fiołki z rozpuszczalnikiem. Chwytając opakowanie za krawędzie, zdjąć je z urządzenia BaxJect II (Ryc. b). Nie usuwać niebieskiej zatyczki z urządzenia BAXJECT II. 6. BAXJECT II połączony z fiołką z rozpuszczalnikiem odwrócić tak, aby fiołka z rozpuszczalnikiem znajdowała się nad urządzeniem. Przebić białe plastikowe ostrze przez korek fiołki z proszkiem Recombinate. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik zostanie wessany do fiołki z proszkiem Recombinate (Ryc. c). 7. 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 urządzenia. Produkt rozpuszcza się szybko (zwykle w ciągu poniżej 1 minuty).	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. 3. Przemyć korki wacikiem nasączonym alkoholem. Umieścić fiołki na płaskiej powierzchni. 4. Usunąć osłonkę z jednego końca dwustronnej igły i wbić odsłoniętą igłę w korek fiołki z rozpuszczalnikiem. 5. Usunąć osłonkę z drugiego końca igły dwustronnej. Odwrócić fiołkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem nad fiołką z Recombinate i szybko przebić wolny koniec igły dwustronnej przez korek fiołki z Recombinate. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik zostanie wessany do fiołki. 6. Rozłączyć obie fiołki przez wyciągnięcie igły z korka fiołki z rozpuszczalnikiem, potem usunąć igłę z fiołki 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.
Ryc. a	Ryc. b
	Ryc. c

	
PODAWANIE: PRZESTRZEGAĆ ZASAD ASEPTYKI	
Zaleca się, aby podawanie rozpocząć w ciągu trzech godzin po odtwarzaniu. 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 urządzenia 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. Preparat 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 odtwarzaniu. 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 odtworzonym Recombinate. 3. Wstrzyknąć powietrze do fiolki i pobrać rozpuszczony preparat do strzykawki. 4. Usunąć igłę z filtrem i wyrzucić ją. Podłączyć zestaw do podawania do strzykawki. Wstrzyknąć dożylnie. Preparat 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 preparatu Recombinate z każdej fiolki należy używać nowej, nieużywanej dotąd igły z filtrem. Fig. e



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń, Austria

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

Pozwolenie nr 14216

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11.12.2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

2009 -12- 0 7

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15