

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Recombinate 250 IE/10 ml, прашок и растворувач за раствор за инјекции
Recombinate 500 IE/10 ml, прашок и растворувач за раствор за инјекции
Recombinate 1000 IE/10 ml, прашок и растворувач за раствор за инјекции

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Октоког алфа 25 IE на ml реконституиран раствор

По реконституција: Една вијала од 10 ml содржи 250 IE октоког алфа

Recombinate 250 IE/10ml номинално содржи 250 IE октоког алфа, рекомбинантен коагулационен фактор VIII во вијала.

Лекот содржи приближно 25 IE/ml октоког алфа, рекомбинантен коагулационен фактор VIII, кога ќе се раствори со 10 ml стерилна вода за инјекции.

Октоког алфа 50 IE на ml реконституиран раствор

По реконституција: Една вијала од 10 ml содржи 500 IE октоког алфа

Recombinate 500 IE/10ml номинално содржи 500 IE октоког алфа, рекомбинантен коагулационен фактор VIII во вијала.

Лекот содржи приближно 50 IE/ml октоког алфа, рекомбинантен коагулационен фактор VIII, кога ќе се раствори со 10 ml стерилна вода за инјекции.

Октоког алфа 100 IE на ml реконституиран раствор

По реконституција: Една вијала од 10 ml содржи 1000 IE октоког алфа

Recombinate 1000 IE/10ml номинално содржи 1000 IE октоког алфа, рекомбинантен коагулационен фактор VIII во вијала.

Лекот содржи приближно 100 IE/ml октоког алфа, рекомбинантен коагулационен фактор VIII, кога ќе се раствори со 10 ml стерилна вода за инјекции.

Потенцијата на овој медицински производ е одредена со хромоген есеј тест според Европската фармакопеа наспроти FDA Мега стандардот, калибриран според стандардите на СЗО. Специфичната активност на Recombinate е приближно 4000-8000 IE/мг протеин.

Recombinate содржи рекомбинантен коагулационен фактор VIII (INN: octocog alfa). Октоког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор VIII) е пурифициран протеин кој се состои од 2332 аминокиселини. Неговата секвенца на аминокиселини е споредлива со фактор VIII, а пост-транслационите модификации се слични со молекулот на плазма деривираниот фактор. Рекомбинантниот коагулационен фактор VIII е гликопротеин чија експресија се постигнува преку генетски модифицирани клетки на цицачи добиени од оваријални клетки на Кинески хрчак.

Експципенти со познат ефект: Натриум

За целосната листа на експципенти, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и растворувач за раствор за инјекции.

Прашокот е бел до млечно бел.

Растворувачот (стерилна вода за инјекции) е безбојна течност.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман и профилакса на крварење кај пациенти со Хемофилија А (конгенитален недостаток на фактор VIII).

Овој медицински производ не содржи фон Вилебрандов фактор и поради тоа не е индициран за третман на фон Вилебрандова болест.

Рекомбинат е индициран за третман на пациенти од сите возрасни групи од новородени до возрасни.

4.2 Дозирање и метод на администрација

Третманот со овој лек треба да биде под надзор на лекар кој има искуство со третман на хемофилија.

Следење на третманот

Во текот на третманот со овој лек, се препорачува да се следи нивото на фактор VIII, за да се одреди дозата која треба да биде аплицирана и честотата на аплицирање на инфузиите. Некои пациенти може да имаат различен одговор на фактор VIII, со различен полуживот и опоравок. Кај слаби пациенти или пациенти со прекумерна тежина може да е потребно прилагодување на дозата.

Дозирање

Дозата и времетраењето на заместителната терапија зависат од тежината на растројството на хемостатската функција, од локацијата и обемот на епизодите на крварење и од клиничката состојба на пациентот.

Третманот треба да се спроведе во соработка со лекар кој има искуство со растројства на крварењето и лабораторија со капацитет за мерење на плазма концентрациите на Антихемофиличниот фактор - АХФ.

Бројот на единици на администриран фактор VIII се изразени во Интернационални Единици – IE, кои се во корелација со актуелните стандарди на СЗО за медицински производи на фактор VIII. Активноста на фактор VIII во хуманата плазма се изразува или како процент (релативна активност во однос на нормална хумана плазма) или во

Интернационални Единици (релативна активност според Интернационалните Стандарди во однос на нормална хумана плазма). 1 (една) Интернационална Единица (IE) активност на фактор VIII е еднаква на количеството на фактор VIII во 1 мл на нормална хумана плазма.

On demand третман (Третман по потреба)

Очекуваното *in vivo* врвно покачување на нивото на Recombinate изразено како IE/dl плазма или % (процент) од нормалата може да се пресмета преку множење на дозата дадена по кг телесна тежина (IE/kg) со два.

Калкулацијата е илустрирана преку следниве примери.

Очекуван % на Фактор VIII покачување = $\frac{\# \text{ дадени единици} \times 2\%/\text{IE/kg}}{\text{Телесна тежина (kg)}}$

Пример за возрасен од 70 kg:

$$\frac{1750 \text{ IE} \times 2\%/\text{IE/kg}}{70 \text{ kg}} = \sim 50\%$$

или

Потребна доза (IE): $\frac{\text{Телесна тежина (kg)} \times \text{посакувано покачување на Фактор VIII}}{2\%/\text{IE/kg}}$

Пример за дете од 40 kg: $\frac{40 \text{ kg} \times 70\%}{2\%/\text{IE/kg}} = 1400 \text{ IE}$

Внимателната контрола на заместителната терапија е особено важна во случаи на големи хируршки зафати или животозагрозувачки хеморагии. Иако дозирањето може да се пресмета преку горе дадената формула, се препорачува секогаш кога е можно во погодни временски интервали да се извршат лабораториски тестови на плазмата на пациентот, меѓу кои и сериски есеј на АХФ, за да се осигура дека се постигнати и се одржуваат соодветни нивоа на АХФ. Доколку плазматските нивоа на АХФ кај пациентот не ги достигнале очекуваните нивоа или крварењето не е контролирано преку администрација на соодветна доза, треба да се посомневаме за присуство на инхибитори. Преку изведување на соодветни лабораториски процедури, присуството на инхибитор може да се покаже и квантифицира во однос на Интернационални Единици на АХФ неутрализирали во секој мл плазма (Bethesda единици) или преку вкупно проценетиот волумен на плазмата. Доколку инхибиторот е присутен во нивоа помали од 10 Bethesda единици на мл, давањето на дополнителен АХФ може да ги неутрализира инхибиторите. Потоа, давањето на дополнителни Интернационални единици на АХФ може да го даде предвидениот одговор. Во ваква ситуација е потребна контрола на нивоата на АХФ преку лабораториски есеј. Титари на инхибитори над 10 Bethesda единици на мл може да направат контролата на хемостазата со АХФ да биде или невозможна или непрактична поради потребата од преголеми дози.

Шемата на дозирање дадена во Табела 1 може да се користи како водич кај возрасни и деца. Количината која треба да биде администрирана и честотата на аплицирање треба секогаш да бидат ориентирани според клиничката ефективност во секој индивидуален случај.

Рекомбинат може да биде администриран и за профилакса (краткорочна или долгорочна) на крварење, како што е одредено од страна на лекарот за секој индивидуален случај.

Во случај на следниве хеморагични настани, активноста на факторот VIII не смее да падне под даденото ниво на плазматска активност (во < % од нормалата > < IE/dl >) во



одредениот период. Следната табела може да се користи како водич за дозирање при епизоди на крварење или операција:

Табела 1: Шема на дозирање

Хеморагија

Степен на хеморагија

Потребна врвна пост-инфузиона активност на АХФ во крвта (како % од нормалата или IE/дл плазма)

Честота на инфузија

Рана хемартроза, мускулно или орално крварење

20-40

Започнете со инфузија на секои 12 до 24 часа за еден до три дена сè додека епизодата на крварење не се повлече проценето според болката или не се постигне заздравување.

Пообемна хемартроза, мускулно крварење или хематом.

30-60

Повторете ја инфузијата на секои 12 до 24 часа во тек на три дена или повеќе додека болката и онеспособеноста не се повлечат.

Крварење опасно по живот, како повреда на глава, крварење во грло, тешка абдоминална болка.

60-100

Повторете ја инфузијата на секои 8 до 24 часа сè додека заканата не е отстранета.

Хируршка интервенција

Тип на операција

Мал хируршки зафат, вклучително екстракција на заб.

30-60

Единечна инфузија плус орална антифибринолитична терапија во тек на еден час е доволна кај приближно 70% од случаите. На секои 24 часа, барем еден ден, додека не се постигне заздравување.

Голем хируршки зафат

80-100
(пре и пост-оперативно)

Повторена инфузија на секои 8 до 24 часа зависно од статусот на заздравување

Ова ја претставува врвната активност на АХФ кај пациенти со очекуван полуживот на фактор VIII. Доколку се смета за неопходно, врвната активност може да се измери во рамките на еден до половина час по давањето. За пациенти со релативно кратки полуживоти на Фактор VIII може да биде потребно покачување на дозата и/или фреквенцијата на администрација.

Секоја вијала Recombinate е означена со Антихемофиличен фактор (Рекомбинантен), активната на Recombinate е изразена преку IE на вијала.

Ова означување на потенцијата е референтно со Интернационалниот стандард на Светската здравствена организација за Фактор VIII:С концентрат. Експериментите покажаа дека, за да се постигне прецизно ниво на активност, таквиот есеј за потенција треба да се спроведе со употреба на пластични тест цевки и пипети, како и со супстрат кој содржи нормални нивоа на фон Вилебрандов фактор.

Профилакса

За долгорочна профилакса на крварења кај пациенти со тешка форма на Хемофилија А, вообичаените дози на администрација изнесуваат од 20 до 40 IE/kg телесна тежина во интервали од 2 до 3 дена.

Пациентите треба да бидат редовно тестирани за развој на инхибитори кон фактор VIII. Ако очекуваната плазматска активност на фактор VIII не биде постигната или ако крварењето не е контролирано по администрација на соодветна доза, треба да бидат спроведени тестови за утврдување на присуство на инхибитори. Кај пациенти со високи титри на инхибитори, третманот со фактор VIII може да не биде ефективен и третманот со други терапевтски средства треба да биде земен во предвид. Менаџирањето на такви пациенти треба да биде спроведено од страна на лекари со искуство во третманот на пациенти со хемофилија.

Погледнете го делот 4.4.

Педијатриска популација

Рекомбинат е соодветен за употреба кај деца од било која возраст вклучително и новородени (студии на безбедност и ефикасност се изведувани кај претходно третирани и кај претходно нетретирани деца, погледнете го делот 5.1). Во случај на on-demand третман, дозирањето кај педијатриските пациенти не се разликува од она кај возрасните. За долготраен профилактички третман на крварења кај пациенти со тешка форма на Хемофилија А, во некои случаи кратки дозажни интервали или зголемени дози можат да бидат неопходни во однос на вообичаените дози од 20 до 40 IE фактор VIII на kg телесна тежина во интервал од 2 или 3 дена.

Метод на администрација

Медицинскиот производ треба да се администрира интравенски по растворање со спакуваниот растворувач (погледнете го делот 6.6). Реконституираниот медицински производ не смее да се враќа во фрижидер. Рекомбинат треба да се администрира на собна температура, не подолго од 3 часа по реконституирањето. Брзината на администрација треба да биде прилагодена за да не се наруши комфорот на пациентот до максимална брзина од 10 ml/минута. Срцевата фреквенција треба да биде измерена пред и за време на администрацијата на Рекомбинат. Ако се појави значајно забрзување на срцевата фреквенција, треба да се намали брзината на администрација или администрацијата привремено да биде запрена со што симптомите обично брзо исчезнуваат. (Погледнете ги деловите 4.4 и 4.8).

За инструкции за реконституција на медицинскиот производ пред администрацијата погледнете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Реакции на хиперсензитивност кон активната супстанција или кон некој од ексципиентите се наведени во делот 6.1. Познати се алергиски реакции на говедски, глувчешки или протеини од хрчак.

4.4 Специјални предупредувања и претпазливост за употреба

Следење

За да се подобри следењето на биолошките медицински производи, името и серискиот број на администрираниот производ треба да бидат јасно евидентирани.

Хиперсензитивност

Пријавени се тешки алергиски реакции од Recombinate. Пациентите со хиперсензитивност кон глувчешки, говедски или протеини од хрчак треба да се третираат со внимание. Пациентите треба да бидат информирани за раните знаци на алергиски (хиперсензитивни) реакции вклучувајќи: осип, генерализирана уртикарија, стегане во градите, визинг (свирење во градите), хипотензија и анафилакса. Ако се појават алергиски или анафилактички реакции, инјекцијата/инфузијата треба да биде запрена веднаш. Треба да бидат достапни услови за соодветен третман на шок.

Инхибитори

Формирањето на неутрализирачки антитела (инхибитори) на факторот VIII е позната компликација во третманот на лица со хемофилија А. Овие инхибитори се обично IgG имуноглобулини насочени против прокоагулантната активност на факторот VIII, кои се квантифицираат во Бетесда/Bethesda единици (BU) по ml плазма со користење на модифицирана анализа. Ризикот од развој на инхибитори е во корелација со сериозноста на болеста, како и изложеноста на факторот VIII, овој ризик е највисок во текот на првите 50 дена на изложеност, но продолжува и во текот на животот иако не е чест.

Клиничката релевантност за развој на инхибитори ќе зависи од титарот на инхибитори. Низок титар на инхибитори, кои се привремено присутни или трае постојано нискиот титар, претставува помал ризик од недоволен клинички одговор од висок титар на инхибитори.

Генерално, сите пациенти третирани со производи на коагулациониот фактор VIII треба внимателно да се следат за развој на инхибитори со соодветни клинички опсервации и лабораториски тестови. Ако очекуваните нивоа на активност на факторот VIII во плазмата не се постигнуваат или ако крварењето не се контролира со соодветна доза, треба да се изврши тестирање за присуство на инхибитор на фактор VIII. Кај пациенти со високо ниво на инхибитори, терапијата со фактор VIII не може да биде ефикасна и треба да се земат предвид други терапевтски опции. Управувањето со таквите пациенти треба да биде превземено од страна на лекари со искуство во грижата за хемофилија и инхибитори на факторот VIII.

Кардиоваскуларни настани

Кај пациенти со постоечки кардиоваскуларни ризик фактори, заместителната терапија со Фактор VIII може да го зголеми ризикот од кардиоваскуларни настани.

Овој медицински производ содржи 35 мг (1.5 mmol) натриум во една вијала од 250 Е, 500 Е и 1000 Е, еквивалентен на 1,8% од препорачаниот максимален дневен внес од страна на Светската Здравствена Организација (СЗО) од 2 г натриум. Сепак, во зависност од



телесната тежина на пациентот и дозирањето, пациентот може да прими повеќе од една вијала. Овој податок треба да се земе предвид кај пациенти кои се на контролиран режим за внес на натриум.

Компликации поврзани со употреба на катетер

Доколку е потребен централен венски проводник (CVAD), треба да се има во предвид дека постои ризик од појава на CVAD-поврзани компликации, вклучувајќи локални инфекции, бактериемија и тромбоза на местото на катетерот.

Силно се препорачува секој пат кога Recombinate се администрира кај пациент, да се евидентира името и серискиот број на производот, за да се одржи линк помеѓу пациентот и серијата на медицинскиот производ.

Педијатриска популација

Предупредувањата и мерките за претпазливост при употреба кај педијатриските пациенти не се разликуваат од оние кај возрасните.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Не се вршени студии за интеракција.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Со фактор VIII не се спроведени репродукциски студии на животни. Врз основа на ретката појава на Хемофилија А кај жени, не се достапни искуства во врска со користење на фактор VIII за време на бременост или доење. Според тоа, фактор VIII може да се користи за време на бременост или доење само доколку е јасно индицирано.

4.7 Ефект врз способноста за возење и управување со машини

Не постојат индикации дека лекот може да ја влоши способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани реакции

Збирен табеларен приказ на несакани реакции

Следнава табела дава преглед на несаканите реакции кои се спонтано пријавени и за несакани реакции настанати при изведување на клинички студии.

Табелата прикажана подолу е во согласност со MedDRA системот за органска класификација (SOC и Preferred Term Level).

Честотата е евалуирана по следниве критериуми: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаено ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретко ($< 1/10,000$) и непозната честота (честотата не може да се утврди од достапните податоци).



MedDRA Систем Органска класа	Честота	MedDRA Претпочитан термин
Инфекции и инфестации	Невообичаено	Инфекција на уво
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Невообичаено (ПТП) ¹⁾ Многу често (ПНП) ¹⁾	Инхибитори кон фактор VIII
Нарушувања на имуниот систем	Непозната честота	Анафилактичка реакција Хиперсензитивност ²⁾
Нарушувања на нервниот систем	Невообичаено	Вртоглавица Тремор
	Непозната честота	Губење на свеста Синкопа Главоболка Парестезија
Срцеви нарушувања	Непозната честота	Цијаноза Тахикардија
Васкуларни нарушувања	Невообичаено	Епистакса Црвенило Хематом Хипотензија Бледило Периферно студенило
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Невообичаено	Фаринго-ларингеална болка
	Непозната честота	Диспнеа Кашлица Свириење во градите (weezing)
Гастроинтестинални растројства	Невообичаено	Наузеа
	Непозната честота	Повраќање Абдоминална болка
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Невообичаено	Хиперхидроза Пруритус Осип Макуло-папуларен осип
	Непозната честота	Ангиедем Уртикарија Кожни ексофолијации Црвенило
Мускулно-скелетни растројства и растројства на сврзните ткива	Невообичаено	Болка во екстремитетите
Општи растројства и состојби на местото на аплицирање	Често	Морници



	Невообичаено	Малаксаност Пирексија
	Непозната честота	Нелагодност Реакција на местото на апликација Болка во градите Непријатно чувство во градите
Дијагностички постапки	Невообичаено	Абнормален тест на акустичка стимулација

- 1) Фреквенцијата се базира на студии со сите FVIII производи кои вклучуваат пациенти со тешка хемофилија А. ПТП = претходно третирани пациенти, ПНП = претходно нетретирани пациенти
- 2) Рани знаци на хиперсензитивни реакции се: уртикарија, диспнеа, кашлица, дискомфорт во градите, визинг (свирење во градите), анафилакса, осип, хипотензија, пруритус, морници, црвенило, пирексија, цијаноза, тахикардија, повраќање, синкопа и главоболка. Се препорачува посебна внимателност кај пациенти со позната алергиска реакција кон некој од конституентите на овој медицински производ. (Погледнете ги деловите 4.3 и 4.4).

Опис на некои несакани реакции

Развој на неутрализирачки антитела (инхибитори) може да се јави кај пациенти со хемофилија А третирани со фактор VIII, вклучително и со Рекомбинат. Доколку се појават такви инхибитори, состојбата ќе се манифестира како недоволен клинички одговор. Во такви случаи, се препорачува да се контактира специјализиран центар за хемофилија.

Педијатриска популација

За разлика од развојот на инхибитори кај претходно нелекувани пациенти (PUP – Previously Untreated Patients), не постои разлика во однос на возраста и појавата на несакани реакции во клиничките студии.

Пријавување на можни несакани реакции

Пријавување на можните несакани реакции по регистрација на медицинскиот производ е важно. Тоа овозможува континуирано следење на балансот помеѓу предностите и ризикот при користење на медицинскиот производ. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://maimed.gov.mk>

4.9 Предозирање

Не се познати симптоми на предозирање.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: антихеморагичи: крвен коагулационен фактор VIII.

АТС код: B02BD02.

Комплексот фактор VIII /фон Вилебрандов фактор се состои од два молекула (фактор VIII и фон Вилебрандов фактор) со различни физиолошки функции.

Кога ќе се инфундира кај хемофиличар, факторот VIII се врзува со фон Вилебрандов фактор во циркулацијата на пациентот.

Активираниот фактор VIII делува како кофактор на активираниот фактор IX, со што ја забрзува конверзијата на фактор X во активан фактор X. Активираниот фактор X го конвертира протромбинот во тромбин. Тромбинот потоа го конвертира фибриногенот во фибрин и на тој начин настанува згрутчување. Хемофилија А е полово-врзано наследно заболување на крвната коагулација поради намалени нивоа на фактор VIII:C и резултира со профузно крварење во зглобовите, мускулите или внатрешните органи, било спонтано или како резултат на случајна или хируршка траума. Преку заместителната терапија се зголемуваат плазматските нивоа на фактор VIII, со што се овозможува временска корекција на дефициенцијата на факторот и корекција на тенденциите за крварење.

Да се забележи дека годишната стапка на крварења (ABR) не може да се спореди помеѓу различните концентрати на фактори и помеѓу различните клинички студии.

Педијатриска популација

Recombinate е проучен кај 71 претходно нелекувани пациенти-деца (PUP). Просечната возраст во кохортата во времето на првата инфузија на Рекомбинат беше 10 месеци (дијапазон: 2 дена до 50 месеци). Медицинскиот производ беше добро толериран и не беше поврзан со сигнификантни краткорочни несакани дејства. Неговата клиничка ефикасност беше споредлива со другите комплетни FVIII молекули и во третманот на акутна хеморагија и во хируршката профилакса (10 испитаници беа подложени на хируршки интервенции). Долгорочното следење на кохортата откри инциденца на појава на несакани реакции поврзани со користењето на производот од 0.86/1000 инфузии, ниту една сериозна или животна-загрозувачка.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Фармакокинетика

Фармакокинетските студии спроведени со 69 претходно третирани пациенти покажаа дека средниот циркуирачки полуживот на Recombinate е 14.6 ± 4.9 часа ($n=67$), што не беше статистички значајно различен од Антихемофиличниот фактор добиен од човечка плазма, Hemofil M (pdAHF). Средниот полуживот на Hemofil M беше 14.7 ± 5.1 часа ($n=61$). На почетокот, *in vivo* инкременталните опоравувања беа 2.40%/ИЕ/кг и 2.47%/ИЕ/кг, соодветно ($p=0.59$). Реалните опоравувања забележани на почетокот по инфузија на доза од 50ИЕ/кг беа 123.9 ± 47.7 ИЕ/dl ($n=23$), што се значително повисоки отколку реалните почетни поравнувања со Hemofil M од 101.7 ± 31.6 ИЕ/dl ($n=61$). Но, пресметаниот однос на реално наспроти очекувано опоравување (т.е. 2% покачување на активноста на фактор VIII 1ИЕ (АНЕ/кг телесна тежина) со Recombinate ($121.2 \pm 48.9\%$) е сличен на оној со Hemofil M ($123.4 \pm 16.4\%$).

Апсорпција

Recombinate (антихемофиличен фактор (рекомбинант) rAHF, се администрира директно во крвотокот преку интравенска инфузија и поради тоа не подлежи на апсорпција.

Дистрибуција

По интравенската администрација во хемофиличен пациент, фактор VIII се врзува за фон Вилебрандовиот фактор во циркулацијата на пациентот. Активираниот фактор VIII делува како кофактор на активираниот фактор IX, забрзувајќи ја конверзијата на фактор X во активан фактор X. Активираниот фактор X го конвертира протромбинот во тромбин. Тромбинот потоа го конвертира фибриногенот во фибрин, при што доаѓа до згрутчување, со што се оневозможува понатамошна дистрибуција. Средниот волумен на дистрибуција (Vss) варираше од 24.41 до 58.73 мл/кг, по аплицирана доза од 50 ИЕ/кг кај стабилни пациенти кои не крварат.

Метаболизам

Деградацијата на Recombinate се одвива според добро познатиот механизам на хидролиза на протеини до мали пептиди и аминокиселини, па поради тоа не се очекува реналните и хепаталните нарушувања да влијаат на фармакокинетиката на Recombinate.

Елиминација

По администрација на Recombinate, плазматските нивоа на активност на FVIII опаѓаат драстично, бидејќи тој се врзува за фон Вилебрандовиот фактор во циркулацијата на пациентот, со среден клиренс (CL) од 0.92 до 3.47 и среден полуживот ($t_{1/2}$) од 13.1 ± 3.16 часа по администрација на доза од 50 ИЕ/кг кај стабилни пациенти кои не крварат. Генерално, немаше забележителен тренд на промена во клиренсот (изразен како мл/мин/кг) во зависност од возраста или статусот на болеста.

Табела 2: Фармакокинетски параметри на Recombinate кај пациенти со Хемофилија А кои се во стабилна состојба (не крварат), по примање на единечна доза од 50ИЕ/кг

Фармакокинетски параметри	Еднофазен, аПТТ-базиран есеј тест (референтна лабораторија)	Хромогенски супстратен есеј тест (референтна лабораторија)
Полуживот (часови)	12.3 ± 3.35	12.9 ± 3.21
AUC (ИЕ/мл/час)	1926 ± 620	2534 ± 843
AUMC (ИЕ/мл/час ²)	35350 ± 18251	47675 ± 27343
Клиренс (мл/час/кг)	2.77 ± 0.85	2.19 ± 0.71
MRT (часови)	17.00 ± 4.44	17.67 ± 4.46
Vss (мл/кг)	44.7 ± 10.71	36.4 ± 8.34
Опоровување (ИЕ/мл)	123.5 ± 27.66	156.8 ± 28.08

AUC = Површина под крива на плазматската концентрација – време

AUMC = Површина под моментната крива

MRT = Средно време на задржување

Vss = Волумен на дистрибуција во стабилна состојба

При споредба на фармакокинетските параметри одредени со еднофазниот аПТТ-базиран есеј тест и хромогенскиот супстратен есеј тест, се забележува значителна разлика. Полуживотот и средното време на задржување (MRT) се споредливи кога резултатите се пресметуваат врз база на еднофазниот аПТТ-базиран есеј тест во однос на хромогенскиот супстратен есеј тест. Но, прилагоденото опоравување е повисоко, а клиренсот и V_{ss} се пониски кога се пресметуваат врз база на резултатите од хромогенскиот супстратен есеј тест во однос на еднофазниот аПТТ-базиран есеј тест.

5.3 Податоци за претклиничката безбедност

Рекомбинат делува како ендогениот фактор VIII. Дози неколку пати поголеми од препорачаните дози кај луѓе на килограм телесна тежина не покажале токсичен ефект кај лабораториски животни. Рекомбинат беше тестиран за мутагеност во дози значително повисоки од плазма концентрациите на ANF *in vitro* и во дози и до десет пати поголеми од очекуваната максимална клиничка доза *in vivo* и не предизвикаа реверзни мутации, хромозомални аберации или покачување на микронуклеусите во полихроматските еритроцити на коскената срцевина. Бидејќи клиничкото искуство не покажа докази за туморогени или мутагени ефекти, долгорочните студии кај животни за испитување на канцерогениот потенцијал не се сметаат за задолжителни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Прашок:

Хуман албумин
Натриум хлорид
Хистидин
Макрогол 3350
Калциум хлорид дихидрат
Хлороводородна киселина (за прилагодување на pH-вредноста)
Натриум хидроксид (за прилагодување на pH-вредноста)

Растворувач:

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Поради недостиг на студии за компатибилност, Рекомбинат не смее да се меша со други медицински производи.

Треба да се користат само инфузионите сетови кои се во оригиналното пакување бидејќи може да се случи неуспех во третманот како последица на адсорпција на хуманиот коагулационен фактор VIII за внатрешната површина на инфузионата опрема.

6.3 Рок на траење



Три години. По реконституцијата, Рекомбинат не треба да се враќа во фрижидер и треба да се употреби во тек на три часа.

6.4 Специјални мерки на претпазливост за складирање

Да се чува во фрижидер на $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Да не се смрзнува.

Да се чува во надворешното пакување за да се заштити од светлина.

Во рокот на траење, медицинскиот производ може да се чува на температура од 15 до 25°C пред употребата во рок од шест месеци.

Да не се враќа во фрижидер по складирање на $15-25^{\circ}\text{C}$.

За условите на чување по реконституцијата на медицинскиот производ погледнете го делот 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Секое пакување на Рекомбинат содржи вијала со прашок, вијала со 10 мл растворувач (двете во тип I стакло со гумен затворац) и сет за реконституција (BAHJECT II) +

еден стерилен пластичен шприц за еднократна употреба + еден стерилен сет за инфузија + 2 памучни бришачи со алкохол + 2 фластера.

Големина на пакување 1.

6.6 Специјални мерки на претпазливост за фрлање

Медицинскиот производ треба да се администрира по интравенски пат, по растворање со стерилизирана вода за инјекции која се наоѓа во оригиналното пакување. Треба да се користи пластичниот шприц за еднократна употреба кој се наоѓа во оригиналното пакување.

- Да се користи во рок од три часа по реконституцијата.
- Да не се смрзнува по реконституцијата..
- Целиот неупотребен медицински производ или неискористен материјал да се фрли во согласност со законските регулативи.
- Растворот треба да биде бистар или лесно опалесцентен. Да не се користи раствор кој е заматен или има талог. Реконституираните производи треба да се проверат визуелно за да се види постоење на честици или дисколорација пред аплицирањето. Не користете го производот доколку се оштетени или покажуваат знаци за оштетување системот со стерилна бариера или пакувањето.

РАСТВОРАЊЕ: КОРИСТЕТЕ АСЕПТИЧНА ТЕХНИКА	
Растворање со BAHJECT II	Растворање со игли
1. Затоплете го Recombinate (сувиот концентрат) и Стерилизираната вода за инјекции (растворувачот) на $15-25^{\circ}\text{C}$.	1. Затоплете го Recombinate (сувиот концентрат) и Стерилизираната вода за инјекции (растворувачот) на $15-25^{\circ}\text{C}$.
2. Отстранете ги капачињата од вијалите со	Отстранете ги капачињата од вијалите со

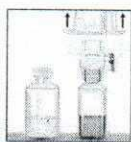
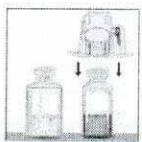
концентрат и растворувач.

- Исчистете ги затвораците со памук со алкохол со germicidal раствор. Поставете ги вијалите на рамна површина.
- Отворете го пакувањето на BAXJECT II уредот преку лупење на хартиената амбалажа без да ја допирате внатрешноста (Сл. а). Не вадете го уредот од амбалажата.
- Превртете го пакувањето и вметнете го пластичниот шпиз во затвораот на вијалата со растворувач. Фатете ја амбалажата на едниот крај и повлечете го пакувањето од BAXJECT II (Сл. б). Немојте да го отстранувате синото капаче од BAXJECT II уредот.
- Со BAXJECT II уредот закачен на вијалата со растворувач, превртете го системот така што вијалата со растворувач да биде над уредот. Вметнете го белиот пластичен шпиз преку затвораот на вијалата со Recombinate. Вакуумот ќе го повлече растворувачот во вијалата со Recombinate (Сл. в).
- Нежно протресете додека целиот материјал не се раствори. Осигурајте се дека Recombinate потполно е растворен; инаку активниот материјал нема да помине преку филтерот на уредот. Производот брзо се раствора (обично за помалку од 1 минута).

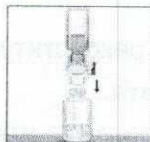
Сл. а



Сл. б



Сл. в



концентрат и растворувач.

- Исчистете ги затвораците со памук со алкохол. Поставете ги вијалите на рамна површина.
- Отстранете ја опаковката од едниот крај на иглата со два врва и вметнете го изложениот крај во затвораот на вијалата со растворувач.
- Отстранете ја опаковката од другиот крај на иглата со два врва. Превртете ја вијалата со растворувач врз исправената вијала со Recombinate, а потоа брзо вметнете го слободниот крај на иглата преку затвораот на вијалата со Recombinate во центарот. Вакуумот во вијалата ќе го повлече растворувачот.
- Откачете ги двете вијали со отстранување на иглата од вијалата со растворувачот, а потоа и од вијалата со Recombinate. Нежно протресете додека целиот материјал не се раствори. Осигурајте се дека Recombinate потполно е растворен; инаку активниот материјал нема да помине преку иглата со филтер.

АПЛИЦИРАЊЕ: КОРИСТЕТЕ АСЕПТИЧНА ТЕХНИКА

Се препорачува аплицирањето да започне во рок од три часа по растворањето. Растворениот материјал не смее да се враќа во фрижидер. Лековите за парентерална употреба треба да се проверат да не имаат честици или дисколорација пред употребата, секогаш кога растворот и пакувањето тоа го дозволуваат. За Recombinate е прифатлив безбоен до лесно жолт изглед.

- Отстранете го синото капаче од BAXJECT II. НЕМОЈТЕ ДА ПОВЛЕКУВАТЕ ВОЗДУХ ВО ШПРИЦОТ. Поврзете го шприцот со BAXJECT

Се препорачува аплицирањето да започне во рок од три часа по растворањето.

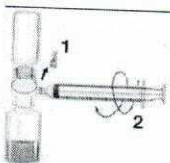
Растворениот материјал не смее да се враќа во фрижидер. Лековите за парентерална употреба треба да се проверат да не имаат честици или дисколорација пред употребата, секогаш кога растворот и пакувањето тоа го дозволуваат. За Recombinate е прифатлив безбоен до лесно жолт изглед.

- Прицврстете ја филтер иглата кон шприцот за еднократна употреба и повлечете го клипот за шприцот да прими воздух.

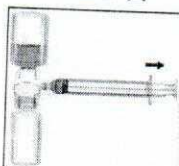
II. (Сл. г).

2. Превртете го системот (вијалата со концентрат да биде горе). Повлечете го концентратот во шприцот со бавно повлекување на клипот (Сл. д).
3. Откачете го шприцот.
4. Прицврстете го апликациониот сет со шприцот. Инјектирајте интравенски. Препаратот може да се аплицира со брзина до 10 мл на минута. Фреквенцијата на пулсот треба да се одреди пред и по аплицирањето на Recombinate. Доколку се јави значително забрзување, треба да се забави брзината на аплицирање или апликацијата привремено да се запре со што обично симптомите брзо исчезнуваат (Погледнете ги деловите 4.4 и 4.8).

Сл. г



Сл. д



2. Вметнете ја филтер иглата во растворениот Recombinate.
3. Инјектирајте воздух во вијалата и потоа повлечете го растворениот материјал во шприцот.
4. Отстранете ја и фрлете ја филтер иглата. Прицврстете го апликациониот сет со шприцот. Инјектирајте интравенски. Препаратот може да се аплицира со брзина до 10 мл на минута. Фреквенцијата на пулсот треба да се одреди пред и по аплицирањето на Recombinate. Доколку се јави значително забрзување, треба да се забави брзината на аплицирање или апликацијата привремено да се запре со што обично симптомите брзо исчезнуваат (Погледнете ги деловите 4.4 и 4.8).
5. Мора да се користи посебна неупотребена филтер игла за да се повлече секоја вијала од растворениот Recombinate.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

ФАРМИКС дооел

Булевар Партизански Одреди 14А/10

1000 Скопје, Р. С. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕ

11-5800/2 - Recombinate 1000 IE 26.04.2017

11-5799/2 - Recombinate 500 IE 26.04.2017

11-5798/8 - Recombinate 250 IE 26.04.2017

9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2021

