

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Яворська Т.Ю.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення

№ від 239P- 04.05.17
UA / 15950 / 02 / 02
UA / 15950 / 02 / 02
UA / 15950 / 02 / 03

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

РЕКОМБІНАТ 250 ОД/10 мл порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
РЕКОМБІНАТ 500 ОД/10 мл порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
РЕКОМБІНАТ 1000 ОД/10 мл порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Октоког альфа 25 ОД на мл розведеного розчину
Після розведення: Один флакон 10 мл містить 250 ОД октоког альфа
Рекомбінат 250 ОД/10 мл містить 250 октоког альфа, фактору коагуляції крові людини VIII рекомбінантний у флаконі.
Препарат містить приблизно 25 ОД/мл октоког альфа, фактору коагуляції крові людини VIII рекомбінантний, розведеного 10 мл стерильної води для ін'єкцій.

Октоког альфа 50 ОД на мл розведеного розчину
Після розведення: Один флакон 10 мл містить 500 ОД октоког альфа
Рекомбінат 500 ОД/10 мл містить 500 октоког альфа, фактору коагуляції крові людини VIII рекомбінантний у флаконі.
Препарат містить приблизно 50 ОД/мл октоког альфа, фактору коагуляції крові людини VIII рекомбінантний, розведеного 10 мл стерильної води для ін'єкцій.

Октоког альфа 100 ОД на мл розведеного розчину
Після розведення: Один флакон 10 мл містить 1000 ОД октоког альфа
Рекомбінат 1000 ОД/10 мл містить 100 октоког альфа, фактору коагуляції крові людини VIII рекомбінантний у флаконі.
Препарат містить приблизно 100 ОД/мл октоког альфа, фактору коагуляції крові людини VIII рекомбінантний, розведеного 10 мл стерильної води для ін'єкцій.

Ефективність визначається за допомогою тесту хромогенний аналіз за Європейською Фармакопеею порівняно з Мега Стандартом каліброваним за Стандартом ВООЗ. Питома активність Рекомбінату становить приблизно 4000-8000 ОД/ мг білку.

Рекомбінат містить фактор коагуляції крові людини VIII рекомбінантний (Міжнародна непатентована назва: octotog alfa). Октоког альфа (фактор коагуляції крові людини VIII рекомбінантний) це очищений білок, що складається з 2332 амінокислот. Він має амінокислотну послідовність, яку можна порівняти з фактором VIII і пост-трансляційною модифікацією які схожі на молекули плазми. Фактор коагуляції крові людини VIII рекомбінантний це глікопротеїн що отримується за допомогою методів генної інженерії на клітинах ссавців, отриманих з клітинної лінійки китайського хом'яка.

Допоміжні речовини з відомим ефектом: натрій
Для повного переліку допоміжних речовин дивись пункт 6.1

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій.

Від білого до білуватого кольору пухкий порошок. Розчинник (стерильна вода для ін'єкцій) це прозора та безбарвна рідина.

4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

4.1 Показання до застосування

Лікування і профілактика кровотеч у пацієнтів з Гемофілією А (вродженого дефіциту Фактора VIII)



Цей препарат не містить Фактору Віллебранда і тому не показаний для лікування хвороби Віллебранда.

Рекомбінат показаний всім віковим групам від новонароджених до дорослих.

4.2 Спосіб застосування та дози

Дозування

Дозування і тривалість замісної терапії залежить від серйозності порушення гемостатичної функції, місця і масштабів кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. Лікування варто проводити у співпраці з лікарем, що має досвід у лікуванні порушень згортання крові, а також лабораторією, що має можливості для вимірювання концентрації антигемофільного фактора (АГФ) в плазмі.

Кількість одиниць Фактора VIII, що вводиться, виражається в міжнародних одиницях (МО), які пов'язані з поточним стандартом ВООЗ для препаратів Фактора VIII. Активність Фактора VIII в плазмі виражається або у відсотках (по відношенню до нормальної людської плазми), або в міжнародних одиницях (по відношенню до міжнародного стандарту Фактора VIII в плазмі). Одна міжнародна одиниця (МО) активності Фактора VIII еквівалентна кількості Фактора VIII в одному мл нормальної людської плазми.

Очікуване *in vivo* пікове збільшення рівня Рекомбінату, виражене в МО/децилітр плазми або у % (відсотках) від норми, можна оцінити шляхом множення введеної дози на кг ваги тіла (МО/кг) на два.

У наступних прикладах ілюструється спосіб розрахунку:

$$\text{Очікуваний \% зростання Фактора VIII} = \frac{\text{кількість введених одиниць} \times 2\% / \text{МО} / \text{кг}}{\text{маса тіла}(\text{кг})}$$

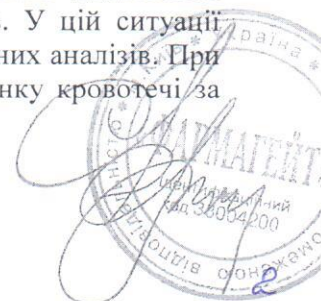
$$\text{Приклад для дорослого вагою 70 кг: } \frac{1750\text{МО} \times 2\% / \text{МО} / \text{кг}}{70\text{кг}} \approx 50\%$$

або

$$\text{потрібна доза (МО)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times \text{бажаний \% зростання Фактора VIII}}{2\% / \text{МО} / \text{кг}}$$

$$\text{Приклад для дитини вагою 40 кг: } \frac{40\text{кг} \times 70\%}{2\% / \text{МО} / \text{кг}} = 1400\text{МО}$$

Ретельний контроль замісної терапії особливо важливий у випадках масштабної хірургічної операції або загрозливих для життя кровотеч. Хоча дозу можна оцінити з використанням наведених вище формул, рекомендується, якщо це можливо, провести відповідні лабораторні аналізи, у тому числі серію кількісних аналізів визначення АГФ на плазмі пацієнта через регулярні інтервали часу, аби переконатися у досягненні і підтриманні адекватних рівнів АГФ. Якщо рівні АГФ в плазмі не досягають очікуваних значень, або якщо кровотечу не вдається взяти під контроль введенням адекватної дози, необхідно провести відповідні лабораторні аналізи для виявлення присутності інгібітору. При проведенні відповідних лабораторних аналізів можна продемонструвати і кількісно визначити присутність інгібітору у вигляді нейтралізованих міжнародних одиниць АГФ на кожен мл плазми (одиниці Бетезда) або загальний оцінюваний об'єм плазми. Якщо рівні присутності інгібітору складають менше 10 одиниць Бетезда на мл, введення додаткового АГФ може нейтралізувати інгібітор. Після цього введення додаткових міжнародних одиниць АГФ повинно викликати передбачену відповідь. У цій ситуації потрібен контроль рівнів АГФ шляхом проведення кількісних лабораторних аналізів. При титрах інгібітору понад 10 одиниць Бетезда на мл може зробити зупинку кровотечі за



допомогою АГФ неможливою або недоцільною через необхідність введення занадто великої дози.

Наведена в таблиці 1 схема дозування може використовуватися в якості орієнтиру як для дорослих, так і для дітей. Кількість і частота введення завжди повинна визначатися клінічною ефективністю в кожному окремому випадку.

Рекомбінат може також вводитися для профілактики (короткочасної і тривалої) кровотечі відповідно до вказівок лікаря на індивідуальній основі.

Таблиця 1 Схема дозування

Схема дозування Кровотеча Ступінь кровотечі	Потрібна пікова активність Фактора VIII в крові після інфузії (як % норми або МО/децилітр плазми)	Частота інфузій
Ранній гемартроз, м'язова кровотеча або кровотеча в ротовій порожнині.	20 - 40	Повторюйте інфузії кожні 12-24 години протягом 1-3 днів, поки не припиниться кровотеча (про що буде свідчити послаблення болю) або не буде досягнуто загоювання.
Підвищений гемартроз, м'язова кровотеча або гематома.	30 - 60	Повторюйте інфузії кожні 12-24 години протягом (зазвичай) 3 днів або більше, поки не будуть усунені біль чи недієздатність.
Загрозлива для життя кровотеча, наприклад, внутрішньочерепна кровотеча, кровотеча в горлі або сильна кровотеча у животі.	60 - 100	Повторюйте інфузії кожні 8-24 години, поки не буде усунена загроза для життя.
Хірургічна операція Тип операції		
Незначна операція, у тому числі видалення зубів	30 - 60	Приблизно у 70% випадків достатньо одиночної інфузії і пероральної антифібринолітичної терапії протягом 1 години після операції. Кожні 24 години протягом не менше 1 доби, поки не буде досягнуто загоювання.
Велика операція	80 - 100 (перед операцією і після операції)	Повторюйте інфузії кожні 8-24 години залежно від стану загоювання.



Дані представляють пікову активність АГФ для пацієнтів з очікуваним середнім часом напіврозпаду Фактору VIII. Якщо це буде визнано за необхідне, пік активності слід вимірювати протягом півгодини після прийому. Для пацієнтів з відносно коротким періодом напіврозпаду Фактора VIII необхідно збільшити дозування та/або частоту прийому.

Кожен флакон Рекombінату промаркований щодо Антигеморагічного фактору (Рекombінат), активність Рекombіната виражається в ОД на флакон.

Оцінка ефективності посилається на стандарт ВООЗ щодо Фактора VIII: С. Концентрат. Дослідження показали, що з метою досягнення високої точності рівнів активності, такий аналіз ефективності слід проводити з використанням пластикових пробірок і піпеток разом з субстратом, що містить достатні рівні фактору Віллебранда.

Для довготривалої профілактики кровотеч пацієнтів з важкою формою Гемофілії А, звичайними дозами є 20 до 40 ОД Фактора VIII на кілограм маси тіла з інтервалом від 2 до 3 днів.

Пацієнти повинні знаходитись під спостереженням для визначення розвитку інгібіторів Фактора VIII. Якщо очікуваний рівень активності Фактора VIII в плазмі не досягається, або кровотеча є неконтрольованою з відповідною дозою, має бути виконано дослідження для визначення наявності інгібітор Фактора VIII. У пацієнтів з високим рівнем інгібітора, терапія з Фактором VIII може бути неефективною та потрібно розглянути інші терапевтичні опції лікування. Такі пацієнти повинні бути направлені до спеціалістів з досвідом в догляді за пацієнтами з гемофілією. Див. 4.4

Застосування в педіатрії:

Рекombінат доречно застосовувати дітям різних вікових категорій, включаючи новонароджених (Дослідження безпеки і ефективності були проведені в обох категоріях дітей, тих що раніше лікувалися і тих, що не отримували лікування; дивись пункт 5.1). На вимогу лікування, доза у педіатричних пацієнтів не відрізняється від дорослих. Для тривалої профілактики кровотеч у хворих з важкою формою гемофілії А в деяких випадках більш короткі інтервали дозування або більш високі дози можуть бути необхідні, ніж зазвичай від 20 до 40 ОД Фактора VIII на кг маси тіла з інтервалом від 2 до 3 днів.

Спосіб застосування

Препарат слід вводити внутрішньовенно після розведення за допомогою розчинника, що додається (див. розділ 6.6). Розведений препарат не слід зберігати в холодильнику. Рекомендується вводити Рекombінат при кімнатній температурі не пізніше 3-х годин після розведення. Швидкість введення повинна бути контрольованою, максимум 10мл/хв. До і під час введення Рекombінату повинна визначатися частота пульсу. Якщо відбулося значне збільшення, потрібно зменшити швидкість введення або тимчасово перервати ін'єкції, що зазвичай дозволяє швидко усунути симптоми (див розділи 4.4 і 4.8). Інструкції по розведенню лікарського засобу перед застосуванням дивись в розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, з перелічених в розділі 6.1. Відомі алергічні реакції до білків великої рогатої худоби, мишей та хом'яків.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при використанні



У деяких випадках при введенні Рекомбінату виникали тяжкі алергічні реакції. Слід дотримуватись обережності при застосуванні препарату хворим з відомою гіперчутливістю до білків великої рогатої худоби, мишей та хом'яків. Тяжкі алергічні реакції є протипоказанням для застосування препарату РЕКОМБІНАТ. Цей препарат містить натуральний каучуковий латекс, який може викликати алергічні реакції. При виникненні алергічної або анафілактичної реакції треба негайно припинити ін'єкцію або інфузію. Пацієнти повинні бути проінформовані про ранні ознаки реакції гіперчутливості, такі як включаючи кропив'янка, генералізована кропив'янка, стиснення в області грудної клітини, задишка, гіпотонія і анафілаксія. При виникненні алергічної або анафілактичної реакції треба негайно припинити введення препарату та розпочати загальні протишокові заходи. Мають бути доступні засоби протишокової терапії.

Якщо після введення необхідних доз препарату рівень АГФ у плазмі не досягає розрахованих значень, треба провести лабораторні тести для визначення присутності інгібіторів АГФ.

Утворення нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) до Фактора VIII є відомим ускладненням при лікуванні хворих гемофілією А. Цими інгібіторами зазвичай є імуноглобуліни IgG, спрямовані проти прокоагуляційної активності Фактора VIII, які виражаються в одиницях Бетезда на мл плазми з використанням модифікованого Бетезда-аналізу. Ризик розвитку інгібіторів знаходиться у певному зв'язку з масштабом впливу Фактора VIII (при цьому він максимальний у перші 20 днів впливу) та іншими генетичними і екологічними факторами.

У рідкісних випадках інгібітори можуть розвиватися після спливання перших 100 днів лікування. Спостерігалися випадки рецидиву інгібітору (з низьким титром) після переходу з одного препарату рекомбінантного Фактора VIII на інший у пацієнтів, що раніше проходили лікування, протягом більше ніж 100 днів лікування, у яких в анамнезі спостерігався розвиток інгібітору.

Потрібно вести ретельне спостереження за пацієнтами, які проходять лікування рекомбінантним Фактором згортання крові VIII, на предмет розвитку інгібіторів шляхом проведення відповідних клінічних спостережень і лабораторних аналізів. Дивись пункт 4.8.

В інтересах пацієнтів рекомендується по можливості при кожному введенні препарату Рекомбінат записувати назву і номер серії (партії) препарату.

Цей лікарський препарат містить 1,5 ммоль натрію на флакон. Це варто враховувати пацієнтам, що перебувають на контрольованій натрієвій дієті.

Застосування в педіатрії:

Застереження та заходи безпеки для дітей не відрізняються від таких для дорослих.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Дослідження щодо взаємодії не проводилися.

4.6 Застосування у період вагітності та годування груддю

Вивчення впливу Фактору VIII на репродуктивність лабораторних тварин не проводилось. Виходячи з низької частоти захворювання жінок гемофілією А, відсутній досвід стосовно використання Фактора VIII під час вагітності і годування груддю. Тому Фактор VIII слід використовувати під час вагітності і годування груддю лише, якщо є чіткі показання.

4.7 Вплив на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами



Відсутня інформація про вплив на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

4.8 Побічні реакції

Дані щодо побічних реакцій в таблиці

У наступній таблиці перелічені побічні реакції, які спостерігалися у спонтанних звітах при проведенні клінічних досліджень. Згідно частоти в групах побічні реакції визначені в порядку зниження серйозності клінічного прояву.

Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції поділяються на дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) і рідкісні ($< 1/10000$).

Клас органів системи MedDRA	Частота	Пріоритетний термін MedDRA
Інфекції і зараження паразитами	нечасті	Вушні інфекції
Розлади кровоносної і лімфатичної системи	часті	Пригнічення Фактору VIII ¹
Розлади імунної системи	невідомо	Анафілактичні реакції Гіперчутливість ²
Розлади нервової системи	нечасті невідомо	Запаморочення Тремор Втрата свідомості Синкопа Головний біль Парестезія
Серцеві розлади	невідомо	Ціаноз Тахікардія
Судинні розлади	нечасті	Носова кровотеча Гіперемія обличчя Гематоми Гіпотензія Блідість Холодні кінцівки
Розлади дихання, грудної клітини і медіастинальні розлади	нечасті невідомо	Біль у горлі Диспное Кашель Хрипи
Шлунково-кишкові розлади	нечасті невідомо	Нудота Блювання Біль в животі
Ураження шкіри і підшкірної тканини	нечасті невідомо	Пітливість Свербіж Висип Плямисто-папульозний Висип Ангіоневротичний набряк Кропив'янка Лущення шкіри Еритема



Клас органів системи MedDRA	Частота	Пріоритетний термін MedDRA
Розлади кістково-м'язової системи і з'єднувальної тканини	нечасті	Біль у кінцівках
Загальні розлади та ураження місця введення	часті нечасті невідомо	Озноб Втома Підвищення температури Нездужання Реакція в місці введення Біль у грудях Дискомфорт в області Грудей
Аналізи	нечасті	Аномальні результати Тестів на звукову Стимуляцію

¹ У клінічних дослідженнях серед пацієнтів, що раніше проходили лікування, у жодної з 71 особи не розвинулися вперше виявлені антитіла ФVIII, але за 22 з 72 протоколів пацієнтів, що раніше не лікувалися, так які отримували Рекомбінат визначено розвиток антитіл ФVIII та частота вказана вище базується на даних від пацієнтів, що не проходили лікування.

² До ранніх проявів реакцій гіперчутливості відносять кропив'янку, диспное, кашель, дискомфорт в області грудей, хрипи, анафілаксію, висипи, гіпотензію, свербіж, озноб, гіпертермію, ціаноз, тахікардію, блювання, втрату свідомості, головний біль. Слід з обережністю застосовувати пацієнтам з алергічними реакціями на складові препарату (див розділи 4.3 і 4.4).

Опис окремих побічних реакцій

Утворення нейтралізуючих антитіл, інгібіторів, до Фактору VIII є відомим ускладненням в лікування пацієнтів з гемофілією А. Ці інгібітори постійні IgG імуноглобуліни спрямовані проти згортання Фактора VIII, які визначаються в одиницях Бетезда на мл плазми.

Ризик розвитку інгібіторів корелює з впливом Антигемолітичного Фактора VIII, цей ризик є найвищим протягом перших 20 днів впливу. Поява пригнічених антитіл у хворих з важкою стадією гемофілії А, які піддаються високому ризику розвитку інгібітора (тобто пацієнтів, що не проходили лікування раніше) оцінюється в дослідженнях, та визначається для Рекомбінату на рівні 31%, що знаходиться в межах відомого діапазону антигемофільного фактору плазми. У пацієнтів, які отримували Рекомбінат необхідно ретельно стежити за розвитком інгібіторних антитіл за допомогою відповідних клінічних спостережень і лабораторних випробувань

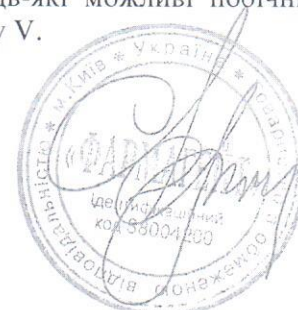
Діти

Окрім утворення інгібіторів у дітей, що раніше не отримували лікування, відсутні вікові відмінності в побічних реакціях, які були відзначені в клінічних дослідженнях.

Повідомлення про побічні реакції

Звітність про можливі побічні реакції після введення лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє продовжувати моніторинг балансу користі/ризиків лікарського засобу. Фахівці Охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які можливі побічні реакції через національну систему звітності перераховані в Додатку V.

4.9 Передозування



Симптоми передозування невідомі.

5 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: антигеморагічні засоби: фактори згортання крові VIII. Код АТХ: B02BD02. Комплекс Фактора VIII/Фактора Віллебранда складається з двох молекул (Фактора VIII і Фактора Віллебранда) з різними фізіологічними функціями.

При інфузії хворому на гемофілію Фактор VIII зв'язується з Фактором Віллебранда у системі кровообігу пацієнта.

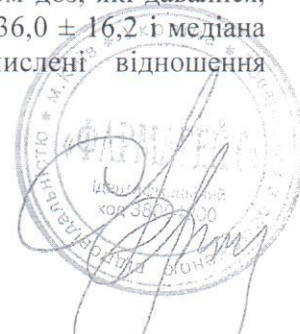
Активований Фактор VIII діє як кофактор для активованого Фактора IX, прискорюючи перетворення Фактора X на активований Фактор X. Активований Фактор X перетворює протромбін у тромбін. Після цього тромбін перетворює фіброген на фібрин, і формується фібриновий згусток. Гемофілія А – це пов'язаний зі статтю спадковий розлад згортання крові через знижені рівні активності Фактора VIII:C, що спричиняє профузні кровотечі у суглобах, м'язах або внутрішніх органах, які виникають спонтанно або в результаті випадкової або хірургічної травми. Рівні Фактора VIII в плазмі збільшуються за допомогою замісної терапії, завдяки якій тимчасово корегується дефіцит Фактора і схильність до кровотечі.

Рекомбінат досліджувався на 71 дитях, що раніше не проходили лікування. Середній вік вибірки на момент першої інфузії Рекомбінату складав 10 місяців (від 2 днів до 50 місяців). Препарат добре переносився і не спричиняв значних короткострокових побічних ефектів. Клінічна ефективність була порівнянна з іншими молекулами фактора VIII повної довжини як при лікуванні гострих крововиливів, так і для хірургічної профілактики (10 суб'єктів проходили хірургічні операції). Тривале спостереження за вибіркою виявило появу пов'язаних з препаратом побічних ефектів у 0,86/1000 інфузій, при цьому не було жодної серйозної або загрозованої для життя.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетичні дослідження на 69 пацієнтах, які раніше не проходили лікування, показали, що середній час напіввиведення з кола циркуляції Рекомбінату становить $14,6 \pm 4,9$ годин ($n = 67$), що статистично незначно відрізнялося від аналогічних параметрів отриманого з плазми антигемофільного фактора (людини) Гемофіл М (pdAF). Середній час напіввиведення Гемофілу М становив $14,7 \pm 5,1$ годин ($n = 61$). Фактичне вихідне відновлення, яке спостерігалось Рекомбінатом після інфузії дози 50 МО/кг становило $123,9 \pm 47,7$ МО/дл ($n = 23$), що значно більше фактичного вихідного відновлення Гемофілу М, що становить $101,7 \pm 31,6$ МО/децилітр ($n = 61$). Однак розраховане відношення фактичного відновлення до очікуваного відновлення (тобто 2 % збільшення активності Фактора VIII/МО гАНF/кг ваги тіла) для Рекомбінату ($121,2 \pm 48,9$ %) подібний до Гемофілу М ($123,4 \pm 16,4$ %).

Загалом було проведено 494 дослідження відновлення на 68 пацієнтах, які не проходили лікування. Двісті двадцять досліджень було проведено, коли пацієнти лікувалися від кровотечі, з середнім (\pm стандартне відхилення) фактичним відновленням $70,0 (\pm 37,9)$ МО/децилітр ($n = 208$) (чотири випадки було виключено з аналізу як такі, що мають різко відмінні значення). Сильні коливання пов'язані з широким діапазоном доз, які давалися, від 13,8 до 103,2 МО/кг (середнє значення \pm стандартне відхилення $36,0 \pm 16,2$ і медіана 30,2 МО/кг). Для урахування змінних рівнів доз були обчислені відношення фактичних/передбачених відновлень, які склали $1,0 \pm 0,3$.



Загалом було проведено 68 досліджень відновлення, коли пацієнти отримували контрольну інфузію для продовження лікування попередньо існуючої кровотечі. Фактичний рівень відновлення Фактора VIII був відкоригований для рівня Фактора VIII до інфузії. Середнє фактичне відновлення (\pm середнє відхилення) становило 88,6 (\pm 38,2) МО/децилітр ($n = 66$) (два відновлення було виключно з аналізу як такі, що мають різко відмінні значення). Знову ж таки, давався широкий діапазон доз від 18,5 до 85,7 МО/кг (середнє значення \pm стандартне відхилення 38,6 \pm 15,9 і медіана 32,1 МО/кг) дає в результаті суттєві коливання в отримуваних значеннях рівнів відновлення. Середнє відношення (\pm стандартне відхилення) фактичного/передбаченого відновлення становило 1,0 (\pm 0,3) з медіаною 1,0.

Загалом було проведено 214 досліджень відновлення на пацієнтах у стабільному стані, в якому середнє фактичне відновлення становило 71,6 \pm 29,7 МО/децилітр ($n = 209$) (п'ять відновлень було виключно з аналізу як такі, що мають різко відмінні значення). Давалися дози в діапазоні від 10,4 до 68,1 МО/кг (середнє значення \pm стандартне відхилення 38,0 \pm 12,7 і медіана 36,1 МО/кг). Середнє відношення (\pm стандартне відхилення) фактичного/передбаченого відновлення становило 1,0 \pm 0,3.

5.3 Доклінічні дані про безпеку

Рекомбінат діє як ендogenous фактор VIII. Дози збільшені в декілька разів від рекомендованих для застосування людині не показали жодного токсичного ефекту на лабораторних тваринах. Рекомбінат було випробувано на мутагенність в дозах, які значно перевищують концентрацію АГФ в плазмі крові *in vitro* і в дозах до десяти разів перевищуючих максимальну клінічну дозу *in vivo*, де, препарат не викликав зворотних мутацій, хромосомних аберацій, або збільшення мікроядер в кістковому мозку поліхроматичних еритроцитів. Оскільки клінічний досвід не дає ніяких доказів онкогенних і мутагенних ефектів, довготривалі дослідження на тваринах для оцінки канцерогенного потенціалу не є обов'язковою умовою.

6 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

6.1 Список допоміжних речовин

Порошок:

альбумін людини
натрію хлорид
гістидин
макрогол 3350
кальцію хлорид дигідрат
Соляна кислота (для регулювання рН)
Гідроксид натрію (для регулювання рН)

Розчинник:

Вода для ін'єкцій

6.2 Несумісність

При відсутності даних щодо сумісності, цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Треба використовувати тільки набір для інфузії, що входить до упаковки, тому що адсорбція Фактору коагуляції людини VIII на внутрішніх поверхнях іншого обладнання може призвести до несприятливого результату лікування.



6.3 Термін придатності

3 роки. Після розведення, Рекомбінат не можна заморожуватися та потрібно застосувати протягом 3 годин.

6.4 Особливі запобіжні заходи для зберігання

Зберігати в холодильнику (від 2 до 8°C).

Не заморожувати.

Зберігати в картонній упаковці для захисту від світла.

Протягом терміну придатності при температурі від 15 до 25°C може зберігатися до 6 місяців.

Не зберігати в холодильнику після зберігання при температурі від 15 до 25°C.

Умови зберігання після розведення див. в розділі 6.3.

6.5 Природа та вміст упаковки

Одна упаковка містить флакон з порошком, 10 мл розчинника у флаконі (обидва зі скла типу I) та засіб для розведення (ВАХЖЕСТ II) + один стерильний одноразовий пластиковий шприц + один стерильний міні-набір для введення + 2 тампони спиртові + 2 пластирі.

Альтернативно до ВАХЖЕСТ II може застосовуватись набір для розчинення, що включає одну стерильну двосторонню голку (для перенесення розчинника у флакон з препаратом Рекомбінат) та одну стерильну голку з фільтром (для перенесення розведеного розчину у шприц).

Розмір упаковки №1.

6.6 Особливі запобіжні заходи для утилізації та інших робіт

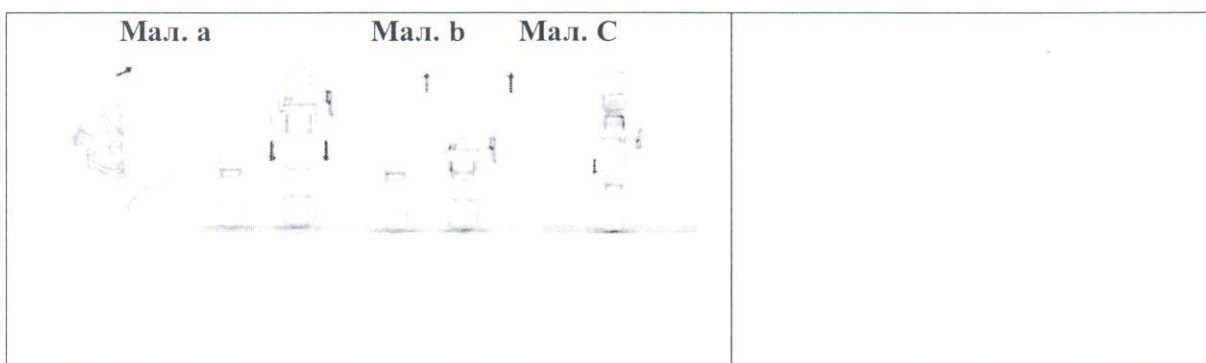
Препарат призначений для внутрішньовенного введення після розведення у стерильній воді для ін'єкцій, що додається. Необхідно використовувати одноразовий пластиковий шприц, що додається.

- Використати протягом трьох годин після розведення.
- Не охолоджувати препарат після розведення.
- Будь-який невикористаний препарат або сміття треба знищити відповідно до місцевих вимог.
- Розчин має бути прозорим або злегка опалесцентним. Не використовувати розчин, якщо він мутний або має осад. Розведений препарат треба візуально перевірити перед введенням на наявність сторонніх часточок або зміну кольору.
- Не використовувати розчин, якщо система стерильного бар'єру або упаковка зруйнована чи має будь-яку ознаку пошкодження.

Розведення: дотримуйтеся правил асептики	
Розведення за допомогою пристосування Вахжест II	Розведення за допомогою голок
1. Доведіть Рекомбінат (порошок) та стерилізовану воду для ін'єкцій (розчинник) до температури 15-25 °C. 2. Видаліть кришечки з флаконів з порошком та розчинником.	1. Доведіть Рекомбінат (порошок) та стерилізовану воду для ін'єкцій (розчинник) до температури 15-25 °C. 2. Видаліть кришечки з флаконів з порошком та розчинником.



<p>3. Очистіть пробки за допомогою тампонів зі спиртом. Поставте флакони на пласку поверхню.</p> <p>4. Зніміть захисне покриття з упаковки пристосування ВАХЖЕСТ II, не торкаючись вмісту упаковки (мал. а). Не виймайте ВАХЖЕСТ II з упаковки.</p> <p>5. Переверніть упаковку і вставте прозорий пластиковий зубець у пробку флакона з розчинником. Візьміть упаковку за край і зніміть її з ВАХЖЕСТ II (мал. б). Не видаляйте синій ковпачок з ВАХЖЕСТ II.</p> <p>6. Переверніть систему з ВАХЖЕСТ II, приєднаного до флакону з розчинником так, щоб флакон опинився над пристосуванням. Вставте білий пластиковий зубець у пробку флакона з препаратом Рекомбінат. Вакуум втягне розчинник у флакон з препаратом Рекомбінат (мал. с).</p> <p>7. Обережно перемішайте до повного розчинення препарату. Впевніться, що Рекомбінат розчинився повністю, інакше активна речовина не пройде через фільтр пристосування. Препарат швидко розчиняється (звичайно менше, ніж за 1 хвилину).</p>	<p>3. Очистіть пробки за допомогою тампонів зі спиртом. Поставте флакони на пласку поверхню.</p> <p>4. Зніміть захисне покриття з одного кінця двосторонньої голки і вставте відкриту голку крізь пробку флакона з розчинником.</p> <p>5. Зніміть захисне покриття з іншого кінця двосторонньої голки. Переверніть флакон з розчинником так, щоб він опинився над флаконом з препаратом Рекомбінат, потім швидко вставте вільний кінець голки у центр пробки флакона з препаратом Рекомбінат. Вакуум у флаконі втягне розчинник всередину.</p> <p>6. Від'єднайте обидва флакони: спочатку видаліть голку з пробки флакона з розчинником, потім з пробки флакона з препаратом Рекомбінат. Обережно перемішайте до повного розчинення препарату. Впевніться, що Рекомбінат розчинився повністю, інакше активна речовина буде видалена голкою з фільтром.</p>
--	--



Введення: дотримуйтеся правил асептики

Рекомендується здійснити введення протягом | Рекомендується | **починати** | **введення**



трьох годин після розчинення. Розчинений препарат не можна охолоджувати. Препарати для внутрішньовенного введення треба перевіряти перед застосуванням на наявність сторонніх часточок та зміну кольору завжди, коли це дозволяє розчин та контейнер. Рекомбінат має бути від безбарвного до слабко-жовтого кольору.

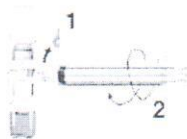
1. Зніміть синій ковпачок з ВАХЖЕСТ П. НЕ НАБИРАЙТЕ ПОВІТРЯ У ШПРИЦ. Приєднайте шприц до ВАХЖЕСТ П (мал. d).

2. Переверніть систему (флакон з концентратом має бути зверху). Наберіть концентрат у шприц, повільно потягнувши поршень (мал. e).

3. Від'єднайте шприц.

4. Приєднайте набір для міні-інфузій до шприца. Введіть внутрішньовенно. Препарат можна вводити зі швидкістю не більше 10 мл за хвилину. Перед та під час введення препарату Рекомбінат треба вимірювати частоту пульсу. Повинно статися суттєве підвищення частоти пульсу, що звичайно швидко минає при зниженні швидкості введення або тимчасовому перериванні ін'єкції.

Мал. d



Мал. e



протягом трьох годин після розчинення. Розчинений препарат не можна охолоджувати. Препарати для внутрішньовенного введення треба перевіряти перед застосуванням на наявність сторонніх часточок та зміну кольору завжди, коли це дозволяє розчин та контейнер. Рекомбінат має бути від безбарвного до слабко-жовтого кольору.

1. Приєднайте голку з фільтром до одноразового шприца і наберіть у шприц повітря, потягнувши поршень.

2. Введіть голку з фільтром у флакон з розчином препарату Рекомбінат.

3. Введіть повітря у флакон і наберіть розчин препарату в шприц.

4. Видаліть та викиньте голку з фільтром. Приєднайте набір для міні-інфузій до шприца. Введіть внутрішньовенно. Препарат можна вводити зі швидкістю не більше 10 мл за хвилину. Перед та під час введення препарату Рекомбінат треба вимірювати частоту пульсу. Повинно статися суттєве підвищення частоти пульсу, що звичайно швидко минає при зниженні швидкості введення або тимчасовому перериванні ін'єкції.

5. Для відбирання розчину препарату Рекомбінат з кожного флакона треба використовувати нову окрему голку з фільтром.

7 ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

[Буде доповнено]

8 НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ (Ь)

[Буде доповнено]

9 ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ / ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

[Буде доповнено]

10 ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ



[Буде доповнено]



Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Яворська Т.Ю.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення
№ від р. 04.05.17
UA / 15950 / 02 / 01
UA / 15950 / 02 / 02
UA / 15950 / 02 / 03

Листок - вкладиш: Інформація для користувача

Рекомбінат 250 ОД/10 мл порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
Рекомбінат 500 ОД/10 мл порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій
Рекомбінат 1000 ОД/10 мл порошок і розчинник для розчину для ін'єкцій

Прочитайте уважно всі пункти цього вкладишу, перш ніж розпочати застосовувати препарат, так як тут міститься важлива інформація для Вас.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у вас є які-небудь додаткові питання, зверніться до свого лікаря або фармацевта або медсестри.
- Цей препарат було призначено тільки для вас. Не давайте його іншим. Це може нашкодити їм, навіть якщо ознаки хвороби такі ж, як у вас.
- Якщо ви виявили будь-які побічні ефекти обговоріть їх з вашим лікарем або фармацевтом або медсестрою. Включаючи будь-які можливі побічні ефекти, що не перераховані в даному інформаційному листку.

Що в цьому вкладиші

1. Що таке Рекомбінат і для чого він застосовується.
2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати Рекомбінат.
3. Як застосовувати Рекомбінат.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Як зберігати Рекомбінат.
6. Вміст упаковки та іншої інформації

1. Що таке Рекомбінат і для чого він застосовується

Рекомбінат належить до групи фармакотерапевтичних засобів і називається фактор згортання крові VIII. Рекомбінат застосовують пацієнти з гемофілією А (вроджений фактор VIII дефіциту) для:

- профілактики кровотеч
- лікування кровотеч (наприклад, м'язові кровотечі, ротова кровотеча, кровотеча під час операції).

Препарат не містить фактор Віллебранда і тому не застосовується при лікуванні Хвороби Віллебранда (особливі розлади коагуляції крові).

2. Що потрібно знати, перш ніж застосовувати Рекомбінат

Не застосовуйте Рекомбінат

- Якщо у вас алергія на октоког альфа, до білка мишей, великої рогатої худоби або хом'яків, або до будь-якого компоненту препарату (з перерахованих в розділі б).

Якщо ви не знаєте про це, зверніться до свого лікаря.

Попередження і запобіжні заходи

При алергічних реакціях:

- Існує рідкісна можливість того, що ви можете відчувати анафілактичну реакцію (важка, раптова алергічна реакція) на Рекомбінат. Ви повинні бути повідомлені про



ранні ознаки алергічних реакцій такі як висип, кропив'янка, поява пухирів, свербіж, набряк губ і язика, труднощі дихання, хрипи, важкість у грудях, загальне відчуття нездужання, і запаморочення. Ці симптоми можуть бути раннім попередженням анафілактичного шоку, прояви якого можуть проявлятися включати різке запаморочення, втрату свідомості, і утруднене дихання.

- Якщо виникне який-небудь з цих симптомів, інфузію повинно негайно зупинити. Важкі симптоми, включаючи утруднення дихання і непритомність, вимагають негайного термінового лікування.

Коли необхідний моніторинг:

- Ваш лікар, можливо, забажає провести тести, щоб переконатися, що ваша поточна доза достатня, щоб досягти і підтримувати адекватні рівні фактора VIII. Це особливо важливо, якщо ви маєте хірургічне втручання.

Коли кровотеча не припиняється:

- Якщо кровотеча не контролюється Рекомбінантом, негайно зверніться до лікаря. У вас можуть розвиватися інгібітори Фактора VIII і ваш лікар, можливо, забажає провести дослідження з метою підтвердження цього. Інгібітори фактора VIII це антитіла в крові, які блокують фактор VIII, який ви використовуєте. Це робить фактор VIII менш ефективним при лікуванні кровотеч. Якщо раніше у вас розвивалися інгібітори фактора VIII і ви змінювали препарат фактора VIII, може бути схильність до ризику повернення інгібітора.

Інші лікарські засоби і Рекомбінат

Рекомбінат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Проте, повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви приймаєте, останнім часом приймали або можете приймати будь-які інші ліки.

Вагітність і годування груддю

Немає досвіду щодо використання Рекомбінату під час вагітності та грудного вигодовування, так як гемофілія А рідко зустрічається у жінок. Тому, повідомте свого лікаря, якщо ви вагітні або годуєте груддю.

Ваш лікар визначить, чи Рекомбінат може бути використаний під час вагітності та лактації.

Вплив на здатність керувати авто або іншими механізмами

Відсутня інформація про вплив препарату Рекомбінат на здатність керувати автомобілем або будь-якими іншими важкими механізмами.

Рекомбінат містить натрій

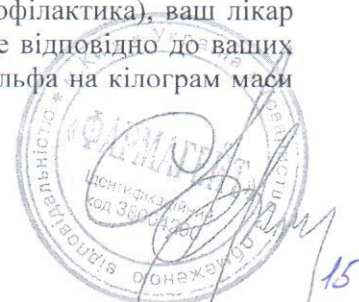
Препарат містить 1,5 ммоль натрію в одному флаконі. До уваги пацієнтів що знаходяться на контрольованій дієті натрію.

3. Як застосовувати Рекомбінат

Ваша терапія повинна бути спрямована лікарем з досвідом в догляді за пацієнтами з гемофілією А.

Дозування для профілактики кровотеч

Якщо ви використовуєте Рекомбінат, щоб запобігти кровотечі (профілактика), ваш лікар буде розрахувати дозу і повідомить вас. Він / вона буде робити це відповідно до ваших конкретних потреб. Звичайна доза буде від 20 до 40 МО октоког альфа на кілограм маси



тіла, що вводиться з інтервалом від 2 до 3 днів. Проте, в деяких випадках, особливо у молодих пацієнтів, можуть бути необхідні більш короткі проміжки часу або більш високі дози.

Якщо у вас склалося враження, що ефект Рекомбінату недостатній, обговоріть це зі своїм лікарем.

Дозування для лікування кровотеч

Якщо ви отримуєте Рекомбінат для лікування кровотечі, ваш лікар буде розрахувати дозу для вас. Він /вона буде робити це відповідно до ваших конкретних потреб, використовуючи формулу, наведену нижче:

Необхідно $ОД = \text{маса тіла (кг)} \times \text{бажаний фактор VIII підвищення (\% від нормального)} \times 0.5$

У наведеній нижче таблиці схема рівнів мінімального рівня фактора VIII в крові. У випадку з переліченими випадками геморагії, активність фактору VIII не повинна опускатися нижче заданого рівня (у % від нормального) протягом відповідного періоду.

При певних обставинах, більша кількість, ніж розрахована може знадобитися, особливо у випадках інгібітора при низькому титрі.

<i>Ступінь кровотечі/Тип хірургічного втручання</i>	<i>Потрібна пікова активність Фактора VIII в крові після інфузії (як % норми або МО/децилітр плазми)</i>	<i>Частота інфузій</i>
<i>Ступінь кровотечі</i> Ранній гемартроз, м'язова кровотеча або кровотеча в ротовій порожнині.	20 - 40	Повторюйте інфузії кожні 12-24 години протягом 1-3 днів, поки не припиниться кровотеча (про що буде свідчити послаблення болю) або не буде досягнуто загоювання.
Підвищений гемартроз, м'язова кровотеча або гематома.	30 - 60	Повторюйте інфузії кожні 12-24 години протягом (зазвичай) 3 днів або більше, поки не будуть усунені біль чи недієздатність.
Загрозлива для життя кровотеча, наприклад, внутрішньочерепна кровотеча, кровотеча в горлі або сильна кровотеча у животі.	60 - 100	Повторюйте інфузії кожні 8-24 години, поки не буде усунена загроза для життя.
<i>Хірургічна операція</i> Тип операції		
Незначна операція, у тому числі видалення зубів	30 - 60	Приблизно у 70% випадків достатньо одиночної інфузії і пероральної антифібринолітичної терапії протягом 1 години після операції. Кожні 24 години протягом не менше 1 доби, поки не буде



Велика операція	80 - 100 (перед операцією і після операції)	досягнуто загоювання. Повторюйте інфузії кожні 8-24 години залежно від стану загоювання.
-----------------	--	---

Застосування у дітей

Рекомбінат підходить для застосування у дорослих, а також у дітей різного віку, в тому числі новонароджених.

Рекомендації щодо дозування для лікування кровотеч, наведені вище, однакові для дітей і дорослих. Для профілактики кровотеч, в деяких випадках необхідні більш короткі інтервали дозування або більш високі дози, ніж звичайні дози від 20 до 40 МО фактора VIII на кілограм маси тіла з інтервалом від 2 до 3 днів.

Моніторинг вашим доктором

Ваш лікар буде виконувати відповідні лабораторні тести, щоб переконатися, що у вас є адекватний фактор VIII на певних рівнях. Це особливо важливо, якщо у вас були серйозні операції.

У пацієнтів з інгібіторами фактора VIII

Якщо рівень фактора VIII вашої плазми не досягає очікуваного рівня, або якщо кровотеча не адекватно контрольована, при збільшенні наступної дози, слід запідозрити присутність інгібіторів фактора VIII. Наявність інгібіторів фактора VIII буде перевірятися вашим лікарем.

Якщо у вас розвинулися інгібітори фактора VIII, можливо, буде потрібна більша кількість Рекомбінату щоб контролювати кровотечу. Якщо ця доза не контролює ваше кровотечу, лікар може розглянути питання про використання іншого препарату. Не збільшуйте сумарну дозу Рекомбінату щоб контролювати кровотечу без консультації з лікарем.

Спосіб і шляхи введення

Рекомбінат вводять у вену (внутрішньовенно) після розведення розчину з розчинником за умови, якщо

- вводять ін'єкційно, Вашим лікарем або медсестрою
- вводять інфузійно, Вашим лікарем або медсестрою

Швидкість введення повинна визначатися самопочуттям пацієнта. Препарат можна вводити зі швидкістю до 10 мл за хвилину.

Частота введення

Ваш лікар проінформує Вас, як часто і з якою періодичністю слід вводити Рекомбінат. Він зробить це відповідно з ефективністю у Вашому особистому випадку.

Тривалість лікування

Як правило, замісна терапія з Рекомбінатом це довготривале позиттєве лікування.

Якщо ви застосовуєте Рекомбінат більше, ніж потрібно

- Симптомів передозування рекомбінантного фактора згортання VIII не надходило. Якщо виникли будь-які сумніви, зверніться до лікаря.

Якщо Ви забули прийняти Рекомбінат

- Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену індивідуальну дозу.



- Продовжіть з наступного чергового застосування і продовжуйте в регулярних інтервалах, рекомендованих Вашим лікарем.

Якщо ви припините застосовувати Рекомбінат

Не припиняйте застосування Рекомбінат без консультації з Вашим лікарем, тому що це може призвести до виникнення кровотечі.

Якщо у вас є будь-які додаткові питання, що стосуються застосування даного препарату, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можлива побічні реакції

Як і всі препарати, можуть викликати побічні реакції, хоча не у всіх.

Було зареєстровано такі побічні реакції, що виникають під час застосування препарату: нудота, блювання, болі в животі, почервоніння, легка втома, запаморочення, загальне почуття нездужання, головний біль, почервоніння, гематоми, сторонні реакції в місці ін'єкції, пітливість, озноб, тремтіння, лизоманка, біль в ногах, холодні руки і ноги, поколювання в руках або ногах, біль в горлі, інфекції вуха, запальні захворювання вух та зниження слуху, кровотеча з носа і блідість.

Рідко відмічались несприятливі випадки, гіперчутливості, включаючи:

Генералізовану та звичайну кропив'янку (висип на шкірі з сильним свербінням і хрипи, знижений кров'яний тиск (гіпотонія); втрата свідомості, швидке серцебиття, важкі реакції гіперчутливості, що можуть призвести до труднощів при ковтанні і/або диханні, червоне опухле обличчя та/або руки (анафілаксія).

У разі виникнення алергічних або анафілактичних реакцій, припинити ін'єкції/інфузії негайно і зверніться до лікаря.

Формування нейтралізуючих антитіл (інгібіторів) фактора згортання крові VIII є розповсюдженим ускладненням при лікуванні осіб з гемофілією А.

Повідомлення про побічну дію

Якщо ви спостерігаєте побічні реакції, проконсультуйтеся з Вашим лікарем, фармацевтом або медсестрою. Включаючи будь-які реакції, що не перераховані в даному листі-вкладиші. Ви також можете повідомити про побічну дію через Національну систему звітності у Додатку 5. Повідомляючи це, Ви можете допомогти забезпечити більш повну інформацію про безпеку даного препарату.

5. Як зберігати Рекомбінат

- Зберігати в недоступному для дітей місці.
- Зберігати в холодильнику (2°C-8°C).
- Не заморожувати.
- Зберігати у картонній коробці з метою захисту від світла.
- Не застосовувати препарат після завершення терміну придатності вказаного на упаковці.

Термін придатності вказаний на картонній упаковці після абрєвіатури «Exp.»

Дата закінчення терміну придатності триває до останнього дня поточного місяця.

В межах терміну придатності препарату Ви можете зберігати його при температурі 15°C-25°C перед використанням протягом періоду до шести місяців. Не повертати в холодильник після зберігання при температурі 15°C-25°C. Рекомбінат слід вводити при кімнатній температурі протягом трьох годин після розведення.



Зберігання після розведення

- Даний препарат призначений для одноразового використання. Застосовувати препарат протягом трьох годин після розведення.
- Не заморозуйте розчин після розведення.

Не застосовуйте Рекомбінат якщо Ви помітили осад або помутніння розчину.

Не викидайте будь-які препарати через стічні води або з побутовими відходами. Запитайте у Вашого фармацевта як утилізувати препарат який Ви не використали. Ці заходи можуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація**Що містить Рекомбінат**

- Діюча речовина октоког альфа, рекомбінантний фактор згортання крові VIII, 25 МО/мл, 50 МО/мл або 100 МО/мл.

Препарат представлений в трьох дозуваннях: 250 МО, 500 МО або 1000 МО (міжнародних одиниць) у флаконі діючої речовини.

- Інші речовини.

- **Для порошку:** альбумін людини, хлорид натрію, гістидин, макрогол 3350, кальцію хлорид дигідрат, соляна кислота (для регулювання рН) і гідроксиду натрію (для регулювання рН)

- **Для розчинника:** вода для ін'єкцій.

Як виглядає Рекомбінат і вміст його упаковки

Рекомбінат представлений у вигляді порошку і розчинника для приготування розчину для ін'єкцій і являє собою білий або білуватий розсипчастий порошок. Після розведення, розчин прозорий, безбарвний і вільний від сторонніх часток. Розчинник (стерилізована вода для ін'єкцій) прозора і безбарвна рідина.

Упаковка містить 250 МО, 500 МО або 1000 МО порошку у флаконі, 10 мл розчинника у флаконі, пристрій для розведення (ВАХЖЕСТ II), стерильний одноразовий пластиковий шприц зі стерильним міні-інфузійним комплектом, 2 спиртові тампони і 2 пластирі.

В якості альтернативи ВАХЖЕСТ II пристрій-голка для розведення, що містить одну стерильну двохконтактну голку (для перенесення розчинника у флакон Рекомбінат), одна голка зі стерильним фільтром (для перенесення розведеного розчину в шприц).

Розмір упаковки I.

Власник реєстраційного посвідчення

Ім'я і адреса

Тел:

Факс

е-мейл

Виробник:

Бакстер С.А., Бульвар Рене Бранкуа 80, Лессін, 7860, Бельгія

Баксалта Белджіум Мануфактурінг СА, Бульвар Рене Бранкуа 80, Лессін, 7860, Бельгія

Цей препарат дозволяється в державах-членах ЄС за наступними назвами:

Бельгія:

Рекомбінат 250 (500,1000) МО/10 мл

Чеська Республіка:

Рекомбінат 500 (1000) МО/10 мл

Кіпр:

Рекомбінат 250 (500,1000) МО

Німеччина:

Рекомбінат Антігеомфіле Фактор (рекомбінат) 1000



Греція:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО
Іспанія:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО
Литва:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО/10 мл
Люксембург:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО
Мальта:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО
Нідерланди:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО/10 мл
Польща:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО/10 мл
Ірландія:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО
Італія:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО/10 мл
Румунія:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО/10 мл
Словацька Республіка:	Рекомбінат 250 (500,1000) МО/10 мл

Лист-вкладиш був затверджений у (дата)
[Буде доповнено]

Наступна інформація призначена для спеціалістів охорони здоров'я:
Повна Коротка характеристика затверджена для трьох дозувань представлена в цьому розділі.



Package leaflet: Information for the user

UA/15950/02/01
UA/15950/02/02
UA/15950/02/03

Recombinate 250 IU/10 ml powder and solvent for solution for injection.
Recombinate 500 IU/10 ml powder and solvent for solution for injection.
Recombinate 1000 IU/10 ml powder and solvent for solution for injection.
Octocog alfa (recombinant coagulation factor VIII)

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, or pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor, or pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

What is in this leaflet

1. What Recombinate is and what it is used for
2. What you need to know before you use Recombinate
3. How to use Recombinate
4. Possible side effects
5. How to store Recombinate
6. Contents of the pack and other information

1. What Recombinate is and what it is used for

Recombinate belongs to a pharmacotherapeutic group called blood coagulation factor VIII. Recombinate is used in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) for

- prevention of bleeding
- treatment of bleeding (e.g. muscle bleeding, oral bleeding, bleeding at the site of surgery).

The product does not contain von Willebrand factor and is therefore not to be used in von Willebrand's disease (a special blood coagulation disorder).

2. What you need to know before you use Recombinate

Do not use Recombinate

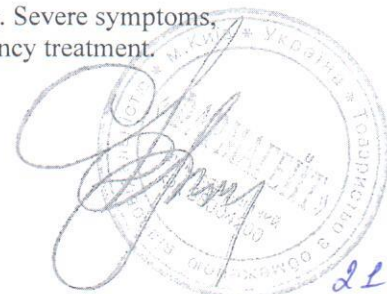
- If you are allergic to octocog alfa, to mouse, bovine or hamster proteins or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are unsure about this, ask your doctor.

Warnings and precautions

When allergic reactions occur:

- There is a rare chance that you may experience an anaphylactic reaction (a severe, sudden allergic reaction) to Recombinate. You should be aware of the early signs of allergic reactions such as rash, hives, wheals, generalised itching, swelling of lips and tongue, difficulty in breathing, wheezing, tightness in the chest, general feeling of being unwell, and dizziness. These symptoms can constitute an early symptom of an anaphylactic shock, manifestations of which may additionally include extreme dizziness, loss of consciousness, and extreme difficulty in breathing.
- If any of these symptoms occur, the infusion has to be stopped immediately. Severe symptoms, including difficulty in breathing and (near) fainting, require prompt emergency treatment.



When monitoring is required:

- Your doctor may wish to carry out tests to ensure that your current dose is sufficient to reach and maintain adequate factor VIII levels. This is particularly important if you are having major surgery.

When bleeding is still occurring:

- If your bleeding is not controlled with Recombinate, consult your doctor immediately. You may have developed factor VIII inhibitors and your doctor may wish to carry out tests to confirm this. Factor VIII inhibitors are antibodies in the blood that block the factor VIII you are using. This makes factor VIII less effective in controlling bleeding. If you have previously developed a factor VIII inhibitor and you switch factor VIII products, you may be at risk of your inhibitor coming back.

Other medicines and Recombinate No unfavourable influences with other medicinal products have been observed.

Nevertheless, tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding

There is no experience regarding the use of Recombinate during pregnancy and breast-feeding as haemophilia A is rare in women. Therefore, inform your doctor if you are pregnant or breast-feeding. Your doctor will decide if Recombinate may be used during pregnancy and lactation.

Driving and using machines

No effects on the ability to drive or use machines have been seen.

Recombinate contains sodium

This medicinal product contains 1.5 mmol sodium per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

3. How to use Recombinate

Your therapy should be directed by doctors with experience in the care of patients with haemophilia A.

Dosage for prophylaxis of bleeding

If you are using Recombinate to prevent bleeding (prophylaxis), your doctor will calculate the dose for you and tell you. He/she will do this according to your particular needs. The usual dose will be between 20 to 40 IU of octocog alfa per kilogramme of body weight, administered at intervals of 2 to 3 days. However, in some cases, especially in younger patients, shorter intervals or higher doses may be necessary.

If you have the impression that the effect of Recombinate is insufficient, talk to your doctor.

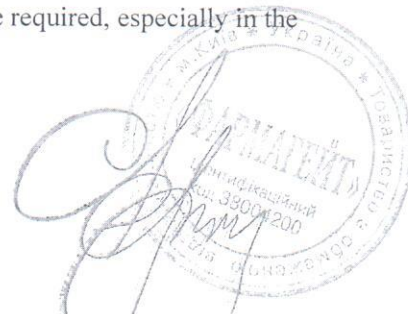
Dosage for treatment of bleeding

If you are receiving Recombinate for treatment of bleeding, your doctor will calculate the dose for you. He/she will do this according to your particular needs using the formula below:

$\text{Required IU} = \text{body weight (kilogramme)} \times \text{desired factor VIII rise (\% of normal)} \times 0.5$

The following table provides a guidance for factor VIII minimal blood levels. In the case of the haemorrhagic events listed, the factor VIII activity should not fall below the given level (in % of normal) during the corresponding period.

Under certain circumstances, larger amounts than those calculated may be required, especially in the case of a low titre inhibitor.



<i>Degree of haemorrhage/ Type of surgical procedure</i>	<i>Required peak post-infusion AHF activity in the blood (as % of normal or IU/dL plasma)</i>	<i>Frequency of infusions</i>
<i>Degree of Haemorrhage</i>		
Early haemarthrosis or muscle bleed or oral bleed	20 – 40	Begin infusion every 12 to 24 hours for one to three days until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleed or haematoma	30 – 60	Repeat infusions every 12 to 24 hours for usually three days or more until pain and disability are resolved.
Life threatening bleeds such as intracranial bleed, throat bleed, severe abdominal bleed	60 – 100	Repeat infusions every 8 to 24 hours until threat is resolved.
<i>Surgery</i>		
Type of operation		
Minor surgery, including tooth extraction	30 – 60	A single infusion plus oral antifibrinolytic therapy within one hour is sufficient in approximately 70% of cases. Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major surgery	80 – 100 (pre- and postoperative)	Repeat infusions every 8 to 24 hours depending on state of healing.

Use in children

Recombinate is appropriate for use in adults as well as in children of all ages, including the newborn. The dosage recommendations for treatment of bleeding given above are the same for children and adults. For prophylaxis (prevention) of bleeding, in some cases shorter dosage intervals or higher doses may be necessary than the usual doses of 20 to 40 IU of factor VIII per kilogramme body weight at intervals of 2 to 3 days.

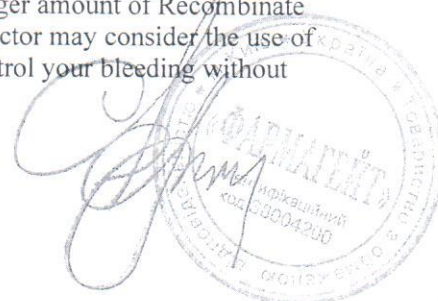
Monitoring by your doctor

Your doctor will perform appropriate laboratory tests to make sure that you have adequate factor VIII levels. This is particularly important if you are having major surgery.

Patients with factor VIII inhibitors

If the factor VIII level of your plasma fails to reach expected levels, or if bleeding is not adequately controlled following dose increase, the presence of factor VIII inhibitors should be suspected. The presence of factor VIII inhibitors will be checked by your doctor.

If you have developed factor VIII inhibitors, you will possibly need a larger amount of Recombinate to control a bleeding. If this dose does not control your bleeding, your doctor may consider the use of a different product. Do not increase the total dose of Recombinate to control your bleeding without consulting your doctor.



Method and route of administration

Recombinate is administered into a vein (intravenously) after preparing the solution with the solvent provided, either

- by injecting by your doctor or nurse
- by infusion by your doctor or nurse

The rate of administration should be determined by the patient's comfort level. The preparation can be administered at a rate of up to 10 ml per minute.

Frequency of administration

Your doctor will tell you how often and at what intervals Recombinate is to be administered. He will do this according to the effectiveness in your individual case.

Duration of treatment

Usually, the replacement therapy with Recombinate is life-long treatment.

If you use more Recombinate than you should

- No symptoms of overdose with recombinant coagulation factor VIII have been reported. If you have any doubts, please consult your doctor.

If you forget to use Recombinate

- Do not take a double dose to make up for forgotten individual doses.
- Proceed with the next regular administration immediately and continue at regular intervals as advised by your doctor.

If you stop using Recombinate

Do not stop using Recombinate without consulting your doctor because life-threatening bleeding might occur.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The following side effects occurring during the use of this product have been reported: nausea, vomiting, abdominal pain, flushing, mild fatigue, dizziness, general feeling of being unwell, headache, transient skin rash (rash), haematoma, injection site reactions, sweating, chills, shaking, fever, leg pain, cold hands and feet, tingling feeling in hands or feet, sore throat, ear infection, failed hearing test, nose bleed and paleness.

Sporadically, adverse events resembling hypersensitivity have also been reported, including: generalised urticaria and hives (skin rash with severe itching and formation of wheals), rash, shortness of breath, cough, tightness or pain in the chest, wheezing, a too low blood pressure (hypotension); loss of consciousness, quick heartbeat, severe hypersensitivity reaction that may cause difficulty in swallowing and/or breathing, a red swollen face and/or hands (anaphylaxis).

If allergic or anaphylactic reactions occur, stop the injection/infusion immediately and contact your doctor.

The formation of neutralising antibodies (inhibitors) to blood coagulation factor VIII is a known complication in the management of individuals with haemophilia A.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting



system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Recombinate

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
- Do not freeze.
- Store in the outer carton in order to protect from light.
- Do not use this medicine after the expiry date stated on the labels and carton.
The expiry date is stated on the carton after the abbreviation “Exp.”.
The expiry date refers to the last day of that month.

Within its shelf life you may store the product at 15°C – 25°C prior to use for up to six months. Do not return to refrigeration following storage at 15°C – 25°C. Recombinate should be administered at room temperature within three hours after Reconstitution.

Storing after preparation

- This product is for single use only. Use the product within three hours after preparation.
- Do not refrigerate the solution after preparation.

Do not use Recombinate if you notice deposits or the solution is cloudy.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Recombinate contains

- The active substance is octocog alfa, recombinant coagulation factor VIII 25 IU/ml, 50 IU/ml or 100 IU/ml.
The product is presented in three strengths: 250 IU, 500 IU or 1000 IU (International Units) per vial of the active substance.
- The other ingredients are
 - **for the powder:** human albumin, sodium chloride, histidine, macrogol 3350, calcium chloride dihydrate, hydrochloric acid (for pH adjustment) and sodium hydroxide (for pH adjustment)
 - **for the solvent:** water for injections.

What Recombinate looks like and contents of the pack

Recombine is provided as a powder and solvent for solution for injection and is a white to off-white friable powder. After reconstitution, the solution is clear, colorless and free from foreign particles. The solvent (sterilised water for injections) is a clear and colorless liquid.

The package contains either 250 IU or 500 IU or 1000 IU of powder in a vial, 10 ml of solvent in a vial, a device for reconstitution (BAXJECT II), a sterile single-use plastic syringe, a sterile mini-infusion set, 2 alcohol swabs and 2 plasters.

Alternatively to BAXJECT II a needle device for reconstitution comprising one sterile double-ended needle (to transfer the solvent into the Recombinate vial), one sterile filter needle (to transfer the reconstituted solution into the syringe) can be provided.

Pack size of 1.

Marketing Authorisation Holder <country specific>

{Name and address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>



Manufacturer

Baxter S.A., Bd. René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgium

Baxalta Belgium Manufacturing SA., Bd. René Branquart 80, B-7860 Lessines, Belgium**This medicinal product is authorised in the member states of the EEA under the following names:**

Belgium:	Recombinate 250 (500, 1000) UI/10 ml
Czech Republic:	Recombinate 500 (1000) International Unit/10 ml
Cyprus:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Germany:	Recombinat Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000
Greece:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Espana:	Recombinate 250 (500, 1000) UI
Lithuania:	Recombinate 250 (500, 1000) IU/10 ml
Luxembourg:	Recombinate 250 (500, 1000) UI
Malta:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Netherlands:	Recombinate 250 (500, 1000) IE/10 ml
Poland:	Recombinate 250 (500, 1000) IU/10 ml
Ireland:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Italy:	Recombinate 250 (500, 1000) UI/10 ml
Romania:	Recombinate 250 (500, 1000) UI/10 ml
Slovak Republic:	Recombinate 250 (500, 1000) IU/10 ml

This leaflet was last approved in {MM/YYYY}.

[To be completed nationally]

✂

The following information is intended for healthcare professionals only:

The complete finally approved SPC for all three strengths will be presented in this section.



ІНФОРМАЦІЯ
про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення 194
№ _____ від 04.05.17 р.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

UA/15950/02/01
UA/15950/02/02; UA/15950/02/03

Recombinate 250 IU/10 ml powder and solvent for solution for injection
Recombinate 500 IU/10 ml powder and solvent for solution for injection
Recombinate 1000 IU/10 ml powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Octocog alfa 25 IU per ml of reconstituted solution
After reconstitution: One vial of 10 ml contains 250 IU octocog alfa
Recombinate 250 IU/10 ml contains nominally 250 IU octocog alfa, recombinant coagulation factor VIII per vial.
The product contains approximately 25 IU/ml octocog alfa, recombinant coagulation factor VIII, when reconstituted with 10 ml of sterile water for injections.

Octocog alfa 50 IU per ml of reconstituted solution
After reconstitution: One vial of 10 ml contains 500 IU octocog alfa
Recombinate 500 IU/10 ml contains nominally 500 IU octocog alfa, recombinant coagulation factor VIII per vial.
The product contains approximately 50 IU/ml octocog alfa, recombinant coagulation factor VIII, when reconstituted with 10 ml of sterile water for injections.

Octocog alfa 100 IU per ml of reconstituted solution
After reconstitution: One vial of 10 ml contains 1000 IU octocog alfa
Recombinate 1000 IU/10 ml contains nominally 1000 IU octocog alfa, recombinant coagulation factor VIII per vial.
The product contains approximately 100 IU/ml octocog alfa, recombinant coagulation factor VIII, when reconstituted with 10 ml of sterile water for injections.

The potency is determined using the European Pharmacopoeia chromogenic assay against the FDA Mega Standard calibrated to the WHO Standard. The specific activity of Recombinate is approximately 4000 - 8000 IU/mg protein.

Recombinate contains recombinant coagulation factor VIII (INN: octocog alfa). Octocog alfa (recombinant coagulation factor VIII) is a purified protein consisting of 2332 amino acids. It has an amino acid sequence that is comparable to factor VIII and post-translational modifications that are similar to the plasma derived molecule. Recombinant coagulation factor VIII is a glycoprotein that is expressed by genetically engineered mammalian cells derived from a Chinese Hamster Ovary cell line.

Excipients with known effect: sodium
For the full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.
White to off-white friable powder. The solvent (sterilised water for injections) is a clear and colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with Haemophilia A (congenital Factor VIII deficiency).



This product does not contain von Willebrand factor and is therefore not indicated in von Willebrand's disease.

Recombinate is indicated for all age groups from neonates to adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The dosage and duration of the substitution therapy depends on the severity of the disorder of the haemostatic function, on the location and extent of bleeding episodes and on the clinical condition of the patient. The treatment should be carried out in collaboration with a physician with experience in bleeding disorders and a laboratory with the capacity to measure plasma AHF concentration.

The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in International Units (relative to an International Standard of factor VIII in plasma). One International Unit (IU) of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of normal human plasma.

The expected *in vivo* peak increase in Recombinate level expressed as IU/dL of plasma or % (percent) of normal can be estimated by multiplying the dose administered per kg body weight (IU/kg) by two. The method of calculation is illustrated in the following examples.

$$\text{Expected \% Factor VIII increase} = \frac{\# \text{ units administered} \times 2\% / \text{IU} / \text{kg}}{\text{body weight (kg)}}$$

$$\text{Example for a 70 kg adult: } \frac{1750 \text{ IU} \times 2\% / \text{IU} / \text{kg}}{70 \text{ kg}} = \sim 50\%$$

or

$$\text{Dosage required (IU): } \frac{\text{Body weight (kg)} \times \text{desired \% Factor VIII increase}}{2\% / \text{IU} / \text{kg}}$$

$$\text{Example for a 40 kg child: } \frac{40 \text{ kg} \times 70\%}{2\% / \text{IU} / \text{kg}} = 1400 \text{ IU}$$

The careful control of the substitution therapy is especially important in cases of major surgery or life threatening haemorrhages. Although dosage can be estimated by the calculation above, it is strongly recommended that whenever possible, appropriate laboratory tests including serial AHF assays be performed on the patient's plasma at suitable intervals to assure that adequate AHF levels have been reached and are maintained. If the patient's plasma AHF fails to reach expected levels or if bleeding is not controlled after adequate dosage, the presence of an inhibitor should be suspected. By performing appropriate laboratory procedures, the presence of an inhibitor can be demonstrated and quantified in terms of AHF International Units neutralized by each ml of plasma (Bethesda Units) or by the total estimated plasma volume. If the inhibitor is present at levels less than 10 Bethesda Units per ml, administration of additional AHF may neutralize the inhibitor. Thereafter, the administration of additional AHF International Units should elicit the predicted response. The control of AHF levels by laboratory assay is necessary in this situation. Inhibitor titres above 10 Bethesda Units per ml may make haemostasis control with AHF either impossible or impractical because of the very large dose required.

The following dosage schedule provided in Table I may be used as a guide for adults and children. The amount to be administered and the frequency of application should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

Recombinate may also be administered for prophylaxis (short or long term) of bleeding, as determined by the physician on an individual basis.

Table 1 Dosage Schedule

Haemorrhage



Degree of haemorrhage	Required peak post-infusion AHF activity in the blood (as % of normal or IU/dL plasma)	Frequency of infusion
Early haemarthrosis or muscle bleed or oral bleed	20-40	Begin infusion every 12 to 24 hours for one to three days until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleed, or haematoma	30-60	Repeat infusion every 12 to 24 hours for usually three days or more until pain and disability are resolved.
Life threatening bleeds such as intracranial bleed, throat bleed, severe abdominal bleed	60-100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.
Surgery		
Type of operation		
Minor surgery, including tooth extraction	30-60	A single infusion plus oral antifibrinolytic therapy within one hour is sufficient in approximately 70% of cases. Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major surgery	80-100 (pre and post-operative)	Repeat infusion every 8 to 24 hours depending on state of healing.

This represents peak AHF activity for patients with the expected mean half-life of Factor VIII. If considered necessary, peak activity should be measured within one-half hour after administration. For patients with relatively short half-lives of Factor VIII it may be necessary to increase the dosage and/or frequency of administration.

Each vial of Recombinate is labelled with the Antihemophilic Factor (Recombinant), Recombinate activity expressed in IU per vial.

This potency assignment is referenced to the World Health Organization International Standard for Factor VIII:C Concentrate. Experiments have shown that, to achieve accurate activity levels, such a potency assay should be conducted using plastic test tubes and pipettes as well as substrate containing normal levels of von Willebrand Factor.

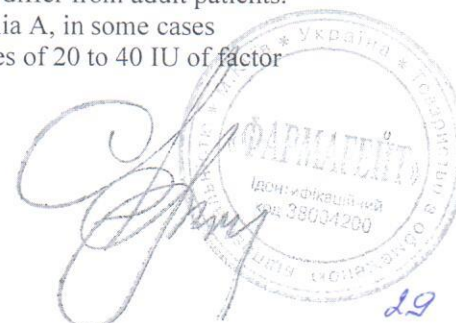
For long term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A, the usual doses are 20 to 40 IU of factor VIII per kg body weight at intervals of 2 to 3 days.

Patients should be monitored for the development of factor VIII inhibitors. If the expected factor VIII activity plasma levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, an assay should be performed to determine if a factor VIII inhibitor is present. In patients with high levels of inhibitor, factor VIII therapy may not be effective and other therapeutic options should be considered. Management of such patients should be directed by physicians with experience in the care of patients with haemophilia.

See also 4.4.

Paediatric population:

Recombinant is appropriate for the use in children of all ages, including the newborn (Safety and efficacy studies have been performed in both previously treated and previously untreated children; see section 5.1). For on-demand treatment, dosing in paediatric patients does not differ from adult patients. For long term prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia A, in some cases shorter dosage intervals or higher doses may be necessary than the usual doses of 20 to 40 IU of factor VIII per kg body weight at intervals of 2 to 3 days.



Method of administration

The preparation is to be administered intravenously after reconstitution with the provided solvent (see section 6.6). The reconstituted material should not be refrigerated. It is advised to administer Recombinate at room temperature not more than 3 hours after reconstitution. The rate of administration should be such that it ensures the comfort of the patient, up to a maximum of 10 ml/min. The pulse rate should be determined before and during administration of Recombinate. Should a significant increase occur, reducing the rate of administration or temporarily interrupting the injection usually allows the symptoms to disappear promptly. (See sections 4.4 and 4.8) For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Known allergic reaction to bovine, mouse or hamster protein.

4.4 Special warnings and precautions for use

Severe allergic reactions to Recombinate have been reported. Patients with known hypersensitivity to mouse, bovine or hamster proteins should be treated with caution. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity reactions including hives, generalised urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension and anaphylaxis. If allergic or anaphylactic reactions occur, the injection/infusion should be stopped immediately. Facilities for the appropriate treatment of shock should be available.

If plasma AHF levels fail to reach expected levels or if bleeding is not controlled after adequate dosage, appropriate laboratory test to detect the presence of an inhibitor should be performed.

The formation of neutralising antibodies (inhibitors) to Factor VIII is a known complication in the management of individuals with haemophilia A. These inhibitors are usually IgG immunoglobulins directed against Factor VIII procoagulant activity, which are quantified in Bethesda Units (BU) per ml of plasma using the modified Bethesda assay. The risk of developing inhibitors is correlated to the extent of exposure to Factor VIII, the risk being highest within the first 20 exposure days, and to other genetic and environmental factors.

Rarely, inhibitors may develop after the first 100 exposure days. Cases of recurrence of inhibitors (low titre) have been observed after switching from one recombinant factor VIII product to another in previously treated patients with more than 100 exposure days who have a history of inhibitor development.

Patients treated with recombinant coagulation factor VIII should be carefully monitored for the development of inhibitors by appropriate clinical observations and laboratory tests. See also section 4.8.

In the interest of patients, it is recommended that, whenever possible, every time that Recombinate is administered to them, the name and batch number of the product should be registered.

This medicinal product contains 1.5 mmol sodium per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Paediatric population

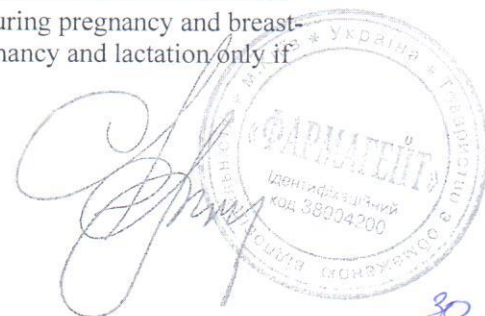
The warnings and precautions for use in paediatric patients do not differ from those for adult patients.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with factor VIII. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during pregnancy and breastfeeding is not available. Therefore, factor VIII should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.



4.7 Effects on ability to drive and use machines

No effects on ability to drive and use machines have been observed.

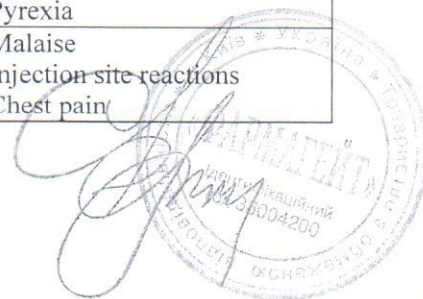
4.8 Undesirable effects

Tabulated summary of adverse reactions

The following table lists the adverse reactions observed from spontaneous reporting and in clinical trials. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Frequency has been evaluated using the following criteria: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), very rare ($< 1/10\ 000$) and not known (cannot be estimated from the available data).

MedDRA System Organ Class	Frequency	MedDRA Preferred Term
Infections and infestations	Uncommon	Ear infection
Blood and lymphatic system disorders	Common	Factor VIII inhibition ¹
Immune system disorders	not known	Anaphylactic reaction Hypersensitivity ²
Nervous system disorders	Uncommon	Dizziness Tremor
	not known	Loss of consciousness Syncope Headache Paresthesia
Cardiac disorders	not known	Cyanosis Tachycardia
Vascular disorders	Uncommon	Epistaxis Flushing Haematoma Hypotension Pallor Peripheral coldness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Pharyngolaryngeal pain
	not known	Dyspnea Cough Wheezing
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea
	not known	Vomiting Abdominal pain
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Hyperhidrosis Pruritus Rash Rash maculo-papular
	not known	Angioedema Urticaria Skin exfoliation Erythema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Pain in extremity
General disorders and administration site conditions	Common	Chills
	Uncommon	Fatigue Pyrexia
	not known	Malaise Injection site reactions Chest pain



MedDRA System Organ Class	Frequency	MedDRA Preferred Term
		Chest discomfort
Investigations	Uncommon	Acoustic stimulation tests abnormal

¹ In the PTP clinical trial (PTP = previously treated patients), none of the 71 subjects developed a de novo FVIII antibody, but 22 of 72 evaluable per protocol PUPs (PUP = previously untreated patients) treated with Recombinate did develop FVIII antibodies and the above frequency was based on the PUP data. Of the 22, 10 were high titre (≥ 5 Bethesda Units) and 12 were low titre (< 5 Bethesda Units).

² Early signs of hypersensitivity reactions are e.g. urticaria, dyspnea, cough, chest discomfort, wheezing, anaphylaxis, rash, hypotension, pruritus, chills, flushing, pyrexia, cyanosis, tachycardia, vomiting, syncope, headache. Caution is advised in patients with known allergic reactions to constituents of the preparation (See sections 4.3 and 4.4).

Description of selected adverse reactions

The formation of neutralizing antibodies, inhibitors, to Factor VIII is a known complication in the management of individuals with Haemophilia A. These inhibitors are invariably IgG immunoglobulins directed against the Factor VIII procoagulant activity, which are expressed as Bethesda Units (B.U.) per ml of plasma.

The risk of developing inhibitors is correlated to the exposure to Antihæmophilic Factor VIII, this risk being highest within the first 20 exposure days. The reported incidence of inhibitory antibodies in patients with severe haemophilia A who are at high risk for inhibitor development (i.e., previously untreated patients) is estimated in studies to be 31% for Recombinate, which is within the reported range for plasma derived AHF. Patients treated with Recombinate should be carefully monitored for the development of inhibitory antibodies by appropriate clinical observations and laboratory tests.

Paediatric population

Other than the development of inhibitors in previously untreated paediatric patients (PUPs), no age-specific differences in ADRs were noted in the clinical studies.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No symptoms of overdose are known.

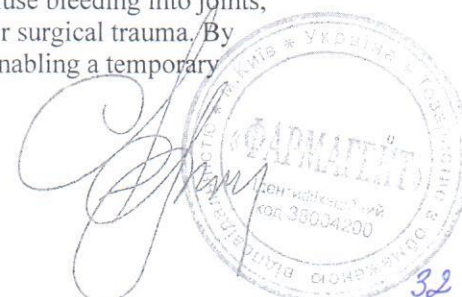
5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic Group: antihæmorrhagics: blood coagulation factor VIII. ATC code: B02BD02. The factor VIII/von Willebrand factor complex consists of two molecules (factor VIII and von Willebrand factor) with different physiological functions.

When infused into a hæmophilic patient, factor VIII binds to von Willebrand factor in the patient's circulation.

Activated factor VIII acts as a cofactor for activated factor IX, accelerating the conversion of factor X to activated factor X. Activated factor X converts prothrombin into thrombin. Thrombin then converts fibrinogen into fibrin and a clot can be formed. Haemophilia A is a sex-linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels of factor VIII:C and results in profuse bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as a result of accidental or surgical trauma. By replacement therapy the plasma levels of factor VIII are increased, thereby enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding tendencies.



Recombinant has been studied in 71 previously untreated children (PUP's). Median age of the cohort at the time of first Recombinate infusion was 10 months (range: 2 days to 50 months). The product was well tolerated and not associated with significant short-term adverse effects. Its clinical efficacy was comparable to other full-length FVIII molecules in both the treatment of acute haemorrhage and for surgical prophylaxis (10 subjects had undergone surgical interventions). Long-term follow-up of the cohort revealed an incidence of product-related adverse events of 0.86/1000 infusions, none serious or life-threatening.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetic studies on 69 previously treated patients revealed the circulating mean half-life for Recombinate to be 14.6 ± 4.9 hours ($n=67$), which was not statistically significantly different from plasma-derived Antihemophilic Factor (Human), Hemofil M, (pdAHF). The mean half-life of Hemofil M was 14.7 ± 5.1 hours ($n=61$). The actual baseline recovery observed with Recombinate after infusion of a 50 IU/kg dose was 123.9 ± 47.7 IU/dl ($n=23$), which is significantly higher than the actual Hemofil M baseline recovery of 101.7 ± 31.6 IU/dl ($n=61$). However, the calculated ratio of actual to expected recovery (i.e., 2% increment in Factor VIII activity 1 IU rAHF/kg body weight) with Recombinate ($121.2 \pm 48.9\%$) is similar to that of Hemofil M ($123.4 \pm 16.4\%$)

A total of 494 recovery studies were obtained from 68 previously untreated patients. Two hundred and twelve recovery studies were performed when the patients were being treated for bleeds with a mean \pm SD actual recovery of 70.0 ± 37.9 IU/dL ($N=208$, four recoveries omitted from analysis as outliers). The high variability is due to the wide range of actual dose given, 13.8 to 103.2 IU/kg (mean \pm SD of 36.0 ± 16.2 and median of 30.2 IU/kg). To account for the variable dosing levels, the actual/predicted recovery ratios were calculated, resulting in a mean of 1.0 ± 0.3 .

A total of 68 recovery studies were performed when the patients were receiving a follow-up infusion for continued treatment of a pre-existing bleed. The actual FVIII recovery level was corrected for the pre-infusion FVIII level. The mean \pm SD actual recovery was 88.6 ± 38.2 IU/dL ($N= 66$, with two recoveries omitted from the analysis as outliers). Again, the wide range of actual doses given, 18.5 to 85.7 IU/kg (mean \pm SD of 38.6 ± 15.9 and median of 32.1 IU/kg) results in substantial variation in the recovery levels observed. The mean \pm SD actual/predicted recovery ratio was 1.0 ± 0.3 with a median of 1.0.

A total of 214 recovery studies were performed when patients were in stable state resulting in a mean actual recovery of 71.6 ± 29.7 IU/dL ($N= 209$, with five recoveries omitted from the analysis as outliers). The doses given ranged from 10.4 to 68.1 IU/kg (mean \pm SD of 38.0 ± 12.7 and median of 36.1 IU/kg). The mean \pm SD actual/predicted recovery ratio was 1.0 ± 0.3 .

5.3 Preclinical safety data

Recombinant acts like the endogenous factor VIII. Doses several times the recommended human dosage per kilogram body weight show no toxic effects on laboratory animals. Recombinate was tested for mutagenicity at doses considerably exceeding plasma concentrations of AHF *in vitro* and at doses up to ten times the expected maximum clinical dose *in vivo*, and did not cause reverse mutations, chromosomal aberrations, or an increase in micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes. Since clinical experience provides no evidence for tumorigenic and mutagenic effects, long term studies in animals to evaluate carcinogenic potential are not considered imperative.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder:

Human Albumin
Sodium Chloride
Histidine



Macrogol 3350
 Calcium Chloride Dihydrate
 Hydrochloric acid (for pH adjustment)
 Sodium hydroxide (for pH adjustment)

Solvent:

Water for Injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Only the provided infusion sets should be used because treatment failure can occur as a consequence of human coagulation factor VIII adsorption to the internal surfaces of some infusion equipment.

6.3 Shelf-life

3 years. After reconstitution, Recombinate should not be refrigerated and should be administered within three hours.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Store in the outer carton in order to protect from light.

Within its shelf-life, the product may be stored at 15°C - 25°C prior to use for up to six months.

Do not return to refrigeration following storage at 15°C - 25°C.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

A single pack contains a powder vial, a 10 ml solvent vial (both type I glass with rubber stoppers) and a device for reconstitution (BAXJECT II) + one sterile single-use plastic syringe + one sterile mini-infusion set + 2 alcohol swabs + 2 plasters.

Alternatively to BAXJECT II a needle device for reconstitution comprising one sterile double-ended needle (to transfer the solvent into the Recombinate vial), one sterile filter needle (to transfer the reconstituted solution into the syringe) can be provided.

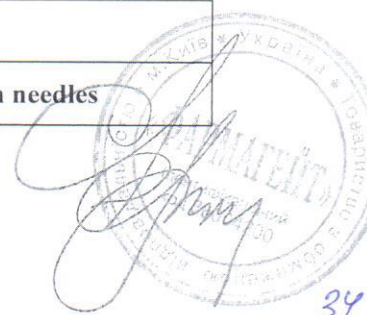
Pack size of 1

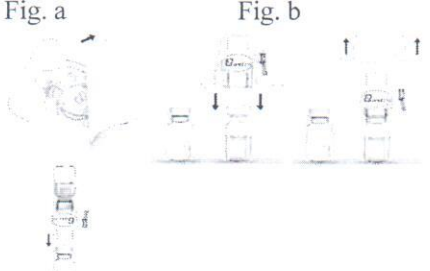
6.6 Special precautions for disposal and other handling

The preparation is to be administered intravenously after reconstitution with the provided Sterilised Water for Injections. The disposable plastic syringe provided with the product should be used.

- Use within three hours after reconstitution.
- Do not refrigerate preparation after reconstitution.
- Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.
- The solution should be clear or slightly opalescent. Do not use solutions that are cloudy or have deposits. Reconstituted products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.
- Do not use if the product, its sterile barrier system or its packaging is damaged or shows any sign of deterioration.

Reconstitution: Use Aseptic Technique	
Reconstitution with BAXJECT II	Reconstitution with needles



<ol style="list-style-type: none"> 1. Bring Recombinate (powder) and Sterilised Water for Injections (solvent) to 15-25°C. 2. Remove caps from powder and solvent vials. 3. Cleanse stoppers with alcohol swabs. Place the vials on a flat surface. 4. Open the package of BAXJECT II device by peeling away the paper lid without touching the inside (Fig. a). Do not remove the device from the package. 5. Turn the package over and insert the clear plastic spike through the solvent stopper. Grip the package at its edge and pull the package off BAXJECT II (Fig. b). Do not remove the blue cap from BAXJECT II device. 6. With BAXJECT II attached to the solvent vial, invert the system so that the solvent vial is on top of the device. Insert the white plastic spike through the Recombinate stopper. The vacuum will draw the solvent into the Recombinate vial (Fig. c). 7. Swirl gently until all material is dissolved. Be sure that Recombinate is completely dissolved; otherwise active material will not pass through the device filter. The product dissolves rapidly (usually in less than 1 minute). <p>Fig. a Fig. b Fig. c</p> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bring Recombinate (powder) and Sterilised Water for Injections (solvent) to 15-25°C. 2. Remove caps from powder and solvent vials. 3. Cleanse stoppers with alcohol swabs. Place the vials on a flat surface. 4. Remove protecting covering from one end of double-ended needle and insert exposed needle through stopper of solvent vial. 5. Remove protective covering from other end of double-ended needle. Invert solvent vial over the upright Recombinate vial, then rapidly insert free end of the needle through the Recombinate vial stopper at its centre. The vacuum in the vial will draw in the solvent. 6. Disconnect the two vials by removing needle from solvent vial stopper, then remove needle from Recombinate vial. Swirl gently until all material is dissolved. Be sure that Recombinate is completely dissolved, otherwise active material will be removed by the filter needle.
--	--

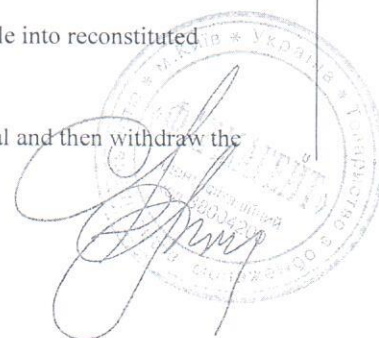
Administration: Use Aseptic Technique

It is recommended that administration commence within three hours after reconstitution. The reconstituted material should not be refrigerated. Parenteral drug products should be inspected for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. A colourless to faintly yellow appearance is acceptable for Recombinate.

1. Remove the blue cap from BAXJECT II. DO NOT DRAW AIR INTO THE SYRINGE. Connect the syringe to BAXJECT II (Fig. d).
2. Invert the system (with concentrate vial on top). Draw the concentrate into the syringe by pulling the plunger back slowly (Fig. e).
3. Disconnect the syringe.

It is recommended that administration commence within three hours after reconstitution. The reconstituted material should not be refrigerated. Parenteral drug products should be inspected for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. A colourless to faintly yellow appearance is acceptable for Recombinate.

1. Attach filter needle to the disposable syringe and draw back plunger to admit air into syringe.
2. Insert filter needle into reconstituted Recombinate.
3. Inject air into vial and then withdraw the



4. Attach the administration set to the syringe. Inject intravenously. The preparation can be administered at a rate of up to 10 ml per minute. The pulse rate should be determined before and during administration of Recombinate. Should a significant increase occur, reducing the rate of administration or temporarily interrupting the injection usually allows the symptoms to disappear promptly. (See sections 4.4 and 4.8).

Fig. d

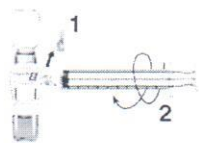
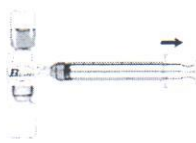


Fig. e



- reconstituted material into the syringe.
4. Remove and discard filter needle. Attach administration set to the syringe. Inject intravenously. The preparation can be administered at a rate of up to 10 ml per minute. The pulse rate should be determined before and during administration of Recombinate. Should a significant increase occur, reducing the rate of administration or temporarily interrupting the injection usually allows the symptoms to disappear promptly. (See sections 4.4 and 4.8).
5. A separate unused filter needle must be used to withdraw each vial of reconstituted Recombinate.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

[To be completed nationally]

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

[To be completed nationally]

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

[To be completed nationally]

