Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Recombinate 250 TV/5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**

**Recombinate 500 TV/5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui**

Recombinate 1000 TV/5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

oktokogas alfa (rekombinantinis VIII koaguliacijos faktorius)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

* Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
* Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
* Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
* Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Recombinate ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant Recombinate

3. Kaip vartoti Recombinate

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti Recombinate

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Recombinate ir kam jis vartojamas

Recombinate priklauso farmakoterapinei grupei, kuri vadinama kraujo VIII koaguliacijos faktorius.

Recombinate skiriamas hemofilija A (įgimtas VIII koaguliacijos faktoriaus trūkumas) sergantiems ligoniams

• kraujavimui išvengti,

• kraujavimui (t. y. raumenų kraujavimui, burnos kraujavimui, kraujavimui operacijos vietoje) sustabdyti.

Šio vaisto sudėtyje nėra *Willebrand* faktoriaus ir todėl jis netinka Von Vilebrando (*Von Willebrand*) ligai (tam tikram kraujo koaguliacijos sutrikimui) gydyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Recombinate

**Recombinate vartoti negalima:**

* jeigu yra alergija oktokogo alfa, pelių, galvijų ar žiurkėno baltymams ar bet kuriai kitai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jei jūs nesate dėl to tikri, pasitarkite su gydytoju.

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

*Jeigu atsiranda alerginės reakcijos*

• Maža tikimybė, kad Recombinate gali sukelti anafilaksinę reakciją (sunkią ir staigią alerginę reakciją). Tačiau jūs turite būti įspėti apie galimus pirminius alerginių reakcijų požymius tokius, kaip išbėrimas, dilgėlinė, paraudimas, viso kūno niežėjimas, lūpų ir liežuvio tinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, dusulys, krūtinės spaudimas, bloga savijauta, svaigulys. Visi šie simptomai gali būti pirminiais anafilaksinio šoko simptomais, kurių pasireiškimą dar gali lydėti ypatingai stiprus svaigulys, sąmonės netekimas, ypač pasunkėjęs kvėpavimas.

• Jei pasireiškia bent vienas iš šių simptomų, injekciją ar infuziją būtina tuoj pat nutraukti. Esant sunkiems simptomams, kuriems priklauso ir pasunkėjęs kvėpavimas bei alpimas, ligoniui turi būti suteikta skubi medicininė pagalba.

*Kuomet būtinas stebėjimas*

• Jūsų gydytojas gali pageidauti atlikti tyrimus, kad nustatytų jums tinkamiausią pakankamą vaisto dozę, kuri užtikrintų reikiamą VIII faktoriaus lygį. Tai ypač svarbu jeigu jums numatoma didelės apimties chirurginė operacija.

*Jei kraujavimo nepavyksta sustabdyti*

• Žinoma komplikacija, kuri gali pasireikšti gydant visais VIII faktoriaus vaistais, yra inhibitorių (antikūnų) atsiradimas. Šie inhibitoriai, ypač esant dideliam jų kiekiui, neleidžia gydymui tinkamai veikti, ir Jūs arba Jūsų vaikas būsite atidžiai stebimi, ar tokių inhibitorių atsiranda. Jei Jūsų ar Jūsų vaiko kraujavimas nekontroliuojamas vartojant Recombinate, nedelsdami praneškite gydytojui.

**Kiti vaistai ir Recombinate**

Nėra nustatyta, kad Recombinate turėtų įtakos kitų vaistų vartojimui.

Nežiūrint to, jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Nėra duomenų apie Recombinatevartojimąnėštumo metu ir žindant, nes hemofilija A moterys serga retai. Tačiau įspėkite savo gydytoją, jei esate nėščia ar žindote kūdikį. Gydytojas nuspręs, ar Recombinategalima skirti nėštumo ar žindymo metu**.**

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nepastebėtas.

Recombinate sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 250 TV, 500 TV ir 1000 TV flakone yra 35 mg (1,5 mmol) natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,8 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Recombinate

Gydymą jums skirs gydytojas, turintis patyrimą, gydant hemofilija A sergančius ligonius.

#### Dozės kraujavimo profilaktikai

Jei Recombinateskiriamas kraujavimui išvengti (profilaktiškai), gydytojas apskaičiuos ir pasakys, kokios dozės Jums reikia. Jis tai padarys atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Dažniausiai skiriama dozė sudaro nuo 20 iki 40 TV oktokogo alfa 1 kg kūno svorio ir leidžiama kas 2-3 paras. Tačiau kartais, ypač jaunesniems ligoniams, jei reikia, dozės gali būti skiriamos dažniau ir didesnės.

Jei susidaro įspūdis, kad Recombinatepoveikis nepakankamas, pasitarkite su gydytoju.

#### Dozės kraujavimui gydyti

Jei Recombinate skiriamas kraujavimui gydyti, gydytojas apskaičiuos jums reikiamą dozę. Atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius, jis ją apskaičiuos pagal tokią formulę:

Reikiama dozė (TV) = kūno svoris (kg) x reikiamas VIII faktoriaus padidėjimas (% lyginat su normaliu) x 0,5

Žemiau lentelėje pateikiami duomenys apie minimalius VIII faktoriaus lygius. Esant išvardytiems kraujavimo atvejams, VIII faktoriaus aktyvumas atitinkamą laiko tarpą neturi būti mažesnis nei nurodyta (% lyginant su normaliu).

Esant tam tikroms aplinkybėms, kartais gali reikėti didesnių kiekių nei apskaičiuoti, ypač esant žemam inhibitorių titrui.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Kraujavimo stiprumas ar chirurginės procedūros pobūdis*** | ***Reikiamas maksimalus VIII faktoriaus aktyvumo pakilimo lygis kraujyje po infuzijos (% normalaus arba TV/dl plazmos)*** | ***Dozės skyrimo dažnis*** |
| ***Kraujavimo laipsnis***  Ankstyvoji hemartrozė, raumenų ar burnos kraujavimas  Išplitusi hemartrozė, raumenų kraujavimas arba hematoma  Gyvybei pavojingas kraujavimas, pavyzdžiui, intrakranijinis kraujavimas, gerklės kraujavimas, stiprus kraujavimas į pilvą | 20-40  30-60  60-100 | Infuzija kartojama kas 12-24 val. nuo vienos iki trijų parų, kol baigsis skausmingas kraujavimas ar žaizda pradės gyti.  Infuzija kartojama kas 12-24 val. dažniausiai tris paras ar ilgiau, kol skausmas ar stiprus pažeidimas išnyks.  Infuzija kartojama kas 8-24 val., kol išnyks kraujavimo pavojus. |
| **Operacijos**  Operacijos tipas Nedidelės operacijos, įskaitant dantų traukimą Didelės apimties operacijos | 30-60  80-100  (prieš ir po operacijos) | Viena infuzija, kombinuota su geriamaisiais antifibrinolitikais vienos valandos laikotarpiu yra pakankama 70 % atvejų. Infuzija kas 24 val., ne trumpiau kaip 1 parą, kol žaizda užgis.  Infuzija kartojama kas 8-24 val. priklausomai nuo gijimo. |

**Vartojimas vaikams**

Recombinate galima vartoti suaugusiesiems ir visų amžiaus grupių vaikams, įskaitant ir naujagimius.

Kraujavimo gydymui dozės vaikams nesiskiria nuo dozių suaugusiems pacientams, kaip pateikta aukščiau lentelėje. Kai kuriais atvejais kraujavimų profilaktikai gali prireikti trumpesnių intervalų tarp dozių arba didesnių dozių, nei įprastos: nuo 20 iki 40 TV VIII koaguliacijos faktoriaus vienam kg kūno svorio su 2-3 parų intervalais.

**Gydytojo stebėjimas**

Gydytojas atliks reikiamus laboratorinius tyrimus, kad įsitikintų, jog jums buvo skirta pakankamai VIII faktoriaus. Tai ypač svarbu, jei jums buvo atlikta didelės apimties operacija.

**Ligoniai, turintys VIII faktoriaus inhibitorių**

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus lygio arba jei negalima kraujavimo sustabdyti net padidinus skiriamas dozes, galima spėti, kad organizme yra VIII faktoriaus inhibitorių. Gydytojas nustatys, ar jūsų organizme tikrai yra VIII faktoriaus inhibitorių.

Jei bus nustatyta, kad jūsų organizme yra VIII faktoriaus inhibitorių, norint sustabdyti kraujavimą, jums gali prireikti skirti daug didesnes Recombinate dozes. Jei ir tokios vaisto dozės nepadės kraujavimo sustabdyti, gydytojas gali nuspręsti gydymui skirti kitą vaistą. Negalima padidinti bendros Recombinatedozės kraujavimui sustabdyti nepasitarus su gydytoju.

#### Suleidimo metodas ir būdas

Recombinate tirpalas, paruoštas naudojant pridėtą tirpiklį, suleidžiamas į veną (intraveniškai):

- kaip injekcija, – tai gali padaryti gydytojas arba seselė.

- kaip infuzija, – tai gali padaryti gydytojas arba seselė.

Suleidimo greitis priklauso nuo ligonio savijautos. Vaisto suleidimo greitis gali būti iki 10 ml per minutę.

**Dozių leidimo dažnis**

Gydytojas nustatys, kaip dažnai ir kas kiek valandų reikia leisti Recombinate. Tai jis padarys atsižvelgdamas į vaisto poveikį jūsų konkrečiu atveju.

**Gydymo trukmė**

Dažniausiai pakaitinis gydymas Recombinate trunka visą gyvenimą.

**Suleidus didesnę nei reikia Recombinate dozę**

* Nežinomi jokie perdozavimo simptomai suleidus per didelę rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus dozę. Jei dėl ko nors abejojate, pasitarkite su gydytoju.

**Jei pamiršote susileisti Recombinate**

* Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.
* Nedelsdami nustatytu laiku susileiskite reikiamą dozę ir toliau leiskite vaistą gydytojo nustatytais intervalais.

Nustojus vartoti Recombinate

Nenustokite vartoti Recombinate nepasitarę su savo gydytoju, nes tai gali sukelti gyvybei grėsmingą kraujavimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant šį vaistą, buvo užregistruoti tokie šalutiniai poveikiai: pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, veido ir kaklo paraudimas, nedidelis nuovargis, svaigulys, prasta bendra savijauta, galvos skausmas, trumpalaikis odos bėrimas (bėrimas), hematoma (kraujosruva), reakcijos injekcijos vietoje, prakaitavimas, šiurpulys, drebulys, karščiavimas, kojų skausmas, atšalusios rankos ir pėdos, rankų ir kojų dilgčiojimas, gerklės skausmas, ausų infekcija, pablogėję klausos tyrimai, kraujavimas iš nosies, išblyškimas.

Pavieniais atvejais pacientams pasireiškė reiškiniai, panašūs į alerginio pobūdžio reakcijas: išplitusi dilgėlinė (odos paraudimas su stipriu niežėjimu ir pūslelėmis), išbėrimas, dusulys, kosulys, krūtinės spaudimas arba skausmas, gargimas, kraujospūdžio sumažėjimas (hipotenzija); sąmonės praradimas, greitas širdies plakimas, sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos metu gali pasunkėti rijimas ir (arba) kvėpavimas, veidas ir (arba) rankos parausta ir patinsta (vystosi anafilaksija).

Jei pasireiškia alerginių ar anafilaksinių reakcijų, injekciją ar infuziją būtina tuoj pat nutraukti ir apie tai pranešti gydytojui.

Anksčiau VIII faktoriaus vaistais negydytiems vaikams, labai dažnai (daugiau kaip 1 iš 10 pacientų) gali atsirasti slopinančių antikūnų (žr. 2 skyrių); tačiau pacientams, kurie anksčiau vartojo VIII faktorių (buvo gydyti ilgiau kaip 150 dienų), jų atsiranda nedažnai (mažiau kaip 1 iš 100 pacientų). Jei taip atsitiktų, Jūsų ar Jūsų vaiko vaistai gali nebeveikti tinkamai ir gali atsirasti nuolatinis kraujavimas. Tokiu atveju turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nemokamu telefonu 8 800 73568 arba užpildyti interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt/) esančią formą ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), nemokamu fakso numeriu 8 800 20131, el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt), taip pat per Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Recombinate

* Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
* Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).
* Negalima užšaldyti.
* Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
* Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Per visą tinkamumo vartoti laikotarpį vaistą galima laikyti 15 °C – 25 °C temperatūroje iki 6 mėnesių. Palaikius 15 °C – 25 °C tempertūroje, vėl šaldyti negalima.

Recombinte tirpalas turi būti vartojamas kambario temparatūros ir suvartotas per tris valandas po ištirpinimo.

Paruošto tirpalo laikymo sąlygos

* Vaistas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Tirpalas turi būti suvartotas per tris valandas po ištirpinimo.
* Paruošto tirpalo negalima šaldyti.

Pastebėjus nuosėdų ar drumstumą, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Recombinate sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra oktokogas alfa (rekombinantinis VIII koaguliacijos faktorius) 50 TV/ml, 100 TV/ml arba 200 TV/ml.

Vaistas tiekiamas trijų stiprumų: viename flakone yra 250 TV, 500 TV arba 1000 TV (tarptautinių vienetų) veikliosios medžiagos.

- Pagalbinės medžiagos yra:

- **milteliai**: žmogaus albuminas, natrio chloridas, histidinas, makrogolis 3350, kalcio chloridas dihidratas, vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti) ir natrio hidroksidas (pH reguliuoti).

- **tirpiklis**: injekcinis vanduo.

Recombinate išvaizda ir kiekis pakuotėje

Recombinate tiekiami miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui pavidalu. Milteliai yra balti ar beveik balti, purūs.

Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, jame neturi būti pašalinių dalelių. Tirpiklis (sterilus injekcinis vanduo) yra skaidrus, bespalvis skystis.

Pakuotėje yra flakonas su milteliais 250 TV, 500 TV arba 1000 TV, 5 ml tirpiklio flakonas, tirpinimo prietaisas (BAXJECT II), sterilus vienkartinis plastikinis švirkštas, sterilus mini infuzijos rinkinys, 2 spirituoti tamponai ir 2 pleistrai.

Vietoje BAXJECT II pakuotėje gali būti įtaisas tirpinimui, sudarytas iš sterilios dviejų galų adatos (skirtas tirpiklio suleidimui į Recombinate miltelių flakoną) ir viena sterili filtravimo adata (ištirpintam tirpalui perkelti į švirkštą).

Pakuotėje yra 1 rinkinys.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67

A-1220 Vienna

Austrija

Gamintojas

Baxalta Belgium Manufacturing SA.

Bd. René Branquart 80

B-7860 Lessines

Belgija

**Šis vaistas EEE valstybėse narėse registruotas tokiais pavadinimais**:

Belgija: Recombinate 250 (500, 1000) UI/10 ml

Recombinate 250 (500, 1000) UI/5 ml

Bulgarija: Recombinate 500 IU/5 ml

Kipras: Recombinate 250 (500, 1000) IU

Estija: Recombinate 250 (500, 1000) RÜ/5 ml

Vokietija: Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000

Graikija: Recombinate 250 (500, 1000) IU

Airija: Recombinate 250 (500, 1000) IU

Italija: Recombinate 250 (500, 1000) UI/10 ml

Recombinate 250 (500, 1000) UI/5 ml

Latvija: Recombinate 250 (500, 1000) SV/5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Lietuva: Recombinate 250 (500, 1000) TV/5 ml

Malta: Recombinate 250 (500, 1000) IU

Nyderlandai: Recombinate 250 (500, 1000) IE/10 ml

Recombinate 250 (500, 1000) IE/5 ml

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2021-05-10.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>

-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Recombinate 250 TV/5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Recombinate 500 TV/5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Recombinate 1000 TV/5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Oktokogo alfa 50 TV viename ml paruošto tirpalo

Po paruošimo: Viename 5 ml flakone yra 250 TV oktokogo alfa

Viename Recombinate 250 TV/5 ml flakone yra nominaliai 250 TV oktokogo alfa (rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus).

Ištirpinus miltelius 5 ml sterilaus injekcinio vandens, tirpale yra 50 TV/ml oktokogo alfa (rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus).

Oktokogo alfa 100 TV viename ml paruošto tirpalo

Po paruošimo: Viename 5 ml flakone yra 500 TV oktokogo alfa

Viename Recombinate 500 TV/5 ml flakone yra nominaliai 500 TV oktokogo alfa (rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus).

Ištirpinus miltelius 5 ml sterilaus injekcinio vandens, tirpale yra 100 TV/ml oktokogo alfa (rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus).

Oktokogo alfa 200 TV viename ml paruošto tirpalo

Po paruošimo: Viename 5 ml flakone yra 1000 TV oktokogo alfa

Viename Recombinate 1000 TV/5 ml flakone yra nominaliai 1000 TV oktokogo alfa (rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus).

Ištirpinus miltelius 5 ml sterilaus injekcinio vandens, tirpale yra 200 TV/ml oktokogo alfa (rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus).

Stiprumas nustatomas atliekant chromogeninį tyrimą pagal Europos farmakopėją lyginant su FDA (Maisto ir vaistų administracijos) Mega standartu, kuris kalibruotas pagal PSO standartą. Recombinate specifinis aktyvumas vidutiniškai yra 4 000-8 000 TV/mg baltymų.

Recombinate sudėtyje yra rekombinantinio VIII koaguliacijos faktoriaus (INN: oktokogas alfa). Oktokogas alfa (rekombinantinis VIII koaguliacijos faktorius) yra išvalytas baltymas, sudarytas iš 2332 aminorūgščių. Jo aminorūgščių seka prilygsta VIII faktoriui ir potransliacinėms modifikacijoms panašioms į iš plazmos išskirtą molekulę.

RekombinantinisVIII kraujo koaguliacijos faktorius yra glikoproteinas, gaminamas genų inžinerijos būdu, naudojant žinduolių ląsteles, kilusias iš kiniškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelių.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 35 mg (1,5 mmol) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Balti arba beveik balti purūs milteliai. Tirpiklis (sterilus injekcinis vanduo) yra skaidrus bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtas VIII faktoriaus trūkumas), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šio vaistinio preparato sudėtyje nėra *Willebrand* faktoriaus, todėl jis netinka Von Vilebrando (*Von Willebrand*) ligai gydyti.

Recombinate tinka vartoti visų amžiaus grupių pacientams, įskaitant naujagimius ir suaugusiuosius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi prižiūrėti gydytojas, turintis hemofilijos gydymo patirties.

Gydymo stebėjimas

Patariama gydymo metu tinkamai nustatyti VIII faktoriaus lygį, norint nustatyti skiriamą dozę ir kartotinių infuzijų dažnį. Įvairių pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, pasireiškiant skirtingam pusinės eliminacijos laikui ir atsistatymui. Dozė apskaičiuojama kūno svorio kilogramui, kurią gali tekti koreguoti per mažo ar per didelio svorio pacientams. Atliekant didelės apimties chirurgines intervencijas, būtina tiksliai stebėti pakaitinio gydymo krešėjimo faktoriaus lygį atliekant krešėjimo tyrimą (VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje).

Dozavimas

Pakaitinio gydymo dozės ir trukmė priklauso nuo kraujo krešėjimo sutrikimo sunkumo, kraujavimo vietos ir kraujavimo epizodų dydžio ir nuo bendros ligonio klinikinės būklės. Gydymas turi vykti bendradarbiaujant su krešėjimo sutrikimų gydymo patirtį turinčiu gydytoju bei laboratorija, galinčia nustatyti plazmos AHF (antihemofilinio faktoriaus) koncentraciją.

Gydymui skiriamas VIII faktoriaus vienetų skaičius išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie yra susiję su dabartiniu PSO standartu VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas arba procentais (lyginant su žmogaus kraujo plazma) arba tarptautiniais vienetais (lyginant su tarptautiniu VIII faktoriaus plazmoje standartu). Vienas tarptautinis VIII faktoriaus aktyvumo vienetas yra lygus VIII faktoriaus kiekiui viename ml normalios žmogaus kraujo plazmos.

*Gydymas pagal poreikį*

Laukiamas didžiausias Recombinate lygio padidėjimas *in vivo,* išreikštas TV/dl plazmos arba %, lyginant su norma gali būti apskaičiuojamas 1 kg kūno svorio skiriamą dozę (TV/kg) padauginant iš dviejų.

Kaip apskaičiuoti reikiamą dozę pateikiama žemiau esančiuose pavyzdžiuose.

Laukiamas VIII faktoriaus padidėjimas (%) = suleistas vienetų kiekis x 2 %/TV/kg

kūno svoris (kg)

Pavyzdys - suaugęs žmogus sveria 70 kg: 1750 TV x 2 %/TV/kg = ~50 %

70 kg

arba

Reikiama dozė (TV): kūno svoris (kg) x norimas VIII faktoriaus padidėjimas %

2 %/TV/kg

Pavyzdys – 40 kg sveriantis vaikas: 40 kg x 70 % = 1400 TV

2 %/TV/kg

Nors dozė gali būti apskaičiuota pagal anksčiau pateiktus pavyzdžius, ypač rekomenduojama, kai tik įmanoma, atlikti laboratorinius tyrimus, įskaitant ir nuoseklią ligonio plazmos AHF analizę atitinkamais intervalais, kad būtų galima įsitikinti, jog pasiektas reikiamas AHF lygis ir jis palaikomas. Jei nepavyksta pasiekti reikiamo ligonio plazmos AHF lygio arba jei kraujavimo nepavyksta sureguliuoti skyrus atitinkamą dozę, gali būti, kad yra inhibitorių. Atlikus atitinkamus laboratorinius tyrimus, galima nustatyti, ar yra inhibitorių ir jų kiekį nustatyti AHF tarptautiniais vienetais, neutralizuojant kiekvieną plazmos ml (Bethesda vienetai) arba pagal bendrą apskaičiuotą plazmos tūrį. Jei inhibitorių yra mažiau kaip 10 Bethesda vienetų viename ml, papildomai skyrus AHF, inhibitorius galima neutralizuoti. Po to papildomų AHF TV skyrimas gali sukelti apskaičiuotą atsaką. Tokiais atvejais AHF lygio kontrolė, atliekant laboratorinę analizę, būtina. Inhibitorių titrai didesni kaip 10 Bethesda vienetų viename ml gali hemostazės kontrolę pagal AHF paversti negalima arba nerealia, nes tokiais atvejais reikalingos labai didelės dozės.

Žemiau 1 lentelėje pateikiama dozavimo schema galima naudotis apskaičiuojant dozes tiek suaugusiesiems, tiek vaikams. Parenkant dozės dydį ir skyrimo dažnį, visada būtina atsižvelgti į klinikinį poveikį kiekvienu konkrečiu atveju.

Recombinate galima taip pat vartoti kraujavimui sustabdyti profilaktiškai (trumpesni ar ilgesnį laiką) pagal gydytojo nurodymą kiekvienu konkrečiu atveju.

Toliau išvardytais kraujavimo atvejais atitinkamu laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas neturi nukristi daugiau nei nurodytas plazmos aktyvumo lygis (< % normalaus > < TV/dl). Kraujavimo atvejų ir operacijų metu dozuoti galima remiantis šia lentele:

**1 lentelė. Rekomenduojamos dozės**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Kraujavimas*** |  |  |
| ***Kraujavimo sunkumas*** | ***Reikiamas maksimalus VIII faktoriaus aktyvumo pakilimo lygis kraujyje po infuzijos (% normalaus arba TV/dl plazmos)*** | Infuzijos dažnis |
| Ankstyvoji hemartrozė, raumenų ar burnos kraujavimas | 20-40 | Infuzija kartojama kas 12-24 val. nuo vienos iki trijų parų, kol baigsis skausmingas kraujavimas ar žaizda pradės gyti. |
| Išplitusi hemartrozė, raumenų kraujavimas arba hematoma | 30-60 | Infuzija kartojama kas 12-24 val. dažniausiai tris paras ar ilgiau, kol skausmas ar stiprus pažeidimas išnyks. |
| Gyvybei pavojingas kraujavimas, pavyzdžiui, intrakranijinis kraujavimas, gerklės kraujavimas, stiprus kraujavimas į pilvą | 60-100 | Infuzija kartojama kas 8-24 val., kol grėsmė išnyks. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Operacijos |  |  |
| Operacijos tipas |  |  |
| Nedidelė operacija, įskaitant dantų traukimą | 30-60 | Viena infuzija, kombinuota su antifibrinolizine terapija per burną vienos valandos laikotarpiu yra pakankama 70% atvejų. Infuzija kas 24 val., ne trumpiau kaip 1 parą, kol žaizda užgis. |
| Didelės apimties operacijos | 80-100  (prieš ir po operacijos) | Infuzija kartojama kas 8-24 val. priklausomai nuo gijimo. |

Nurodomas maksimalus AHF aktyvumas ligoniams, kurių VIII faktoriaus pusinės eliminacijos laikas yra numatomas. Jei manoma, kad būtina, aktyvumą (ar jo padidėjimą) reikia nustatyti per pusvalandį po suleidimo. Ligoniams, kurių palyginti trumpas VIII faktoriaus eliminacijos laikas, gali prireikti dozę padidinti ir (arba) infuziją skirti dažniau.

Ant kiekvieno Recombinate flakono yra etiketė su nurodytu antihemofilinio faktoriaus (rekombinantinio) Recombinate aktyvumu, išreikštu TV flakone.

Taip nurodyti stiprumą reikalauja Pasaulio sveikatos organizacijos Tarptautinis standartas VIIIC faktoriaus koncentratams. Tyrimais įrodyta, kad norint pasiekti tikslius aktyvumo lygius, aktyvumo tyrimams atlikti reikia naudoti plastmasinius mėgintuvėlius ir pipetes, taip pat substratą, kuriame yra normali Willebrando faktoriaus koncentracija.

*Profilaktika*

Pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, ilgalaikei kraujavimo profilaktikai įprasta dozė yra nuo 20 iki 40 TV VIII koaguliacijos faktoriaus vienam kg kūno svorio skiriant preparatą su 2-3 parų intervalais.

Pacientus būtina stebėti dėl VIII faktoriaus inhibitorių atsiradimo. Jeigu nepavyksta pasiekti numatyto VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba jeigu atitinkama doze nepavyksta sustabdyti kraujavimo, reikia atlikti tyrimus VIII faktoriaus inhibitorių nustatymui. Pacientams, kurių kraujyje yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriaus preparatu gali būti neefektyvus, todėl reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojas, turintis hemofilija sergančių pacientų gydymo patirties. Taip pat žr. 4.4 skyrių.

*Vaikų populiacija*

Recombinate tinka vartoti bet kokio amžiaus vaikams, tame tarpe ir naujagimiams (saugumo ir veiksmingumo tyrimai buvo atlikti su prieš tai gydytais ir negydytais vaikais; žr. 5.1 skyrių).

Gydymui pagal poreikį dozės vaikams nesiskiria nuo dozių suaugusiems pacientams. Kai kuriais atvejais ilgalaikei kraujavimų profilaktikai pacientams, sergantiems sunkia hemofilija A, gali prireikti trumpesnių intervalų tarp dozių arba didesnių dozių, nei įprastos: nuo 20 iki 40 TV VIII koaguliacijos faktoriaus vienam kg kūno svorio su 2-3 parų intervalais.

Vartojimo metodas

Ištirpinus pridedamu tirpikliu, vaistinis preparatas suleidžiamas į veną (taip pat žr. 6.6 skyrių). Paruošto tirpalo negalima laikyti šaldytuve. Rekomenduojama Recombinate vartoti kambario temperatūros ne vėliau kaip per 3 valandas po ištirpinimo. Vaistinio preparato suleidimo greitis turi būti patogus pacientui, bet ne didesnis kaip 10 ml/min. Prieš suleidžiant ir injekcijos metu reikia matuoti ligonio pulso dažnį. Jei pulsas akivaizdžiai padažnėja, sumažinus injekcijos greitį ar injekciją laikinai nutraukus, šie simptomai greitai išnyksta. (Žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Nurodymai, kaip paruošti vaistinį preparatą, prieš jį skiriant pateikti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Žinoma alergija galvijų, pelių ar žiurkėnų baltymui.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjęs jautrumas

Registruota sunkių alerginių reakcijų, kurias sukėlė Recombinate. Ligonius, jautrius pelių, galvijų ar žiurkėnų baltymams, šiuo preparatu reikia gydyti atsargiai. Ligoniai turi būti informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijų požymius, tame tarpe dilgėlinę, išplitusią dilgėlinę, krūtinės spaudimą, gargimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Pasireiškus alerginei ar anafilaksinei reakcijai, injekcija ar infuzija turi būti nedelsiant nutraukta. Šoko atveju reikia taikyti standartinį medicininį šoko gydymą.

Inhibitoriai

VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas yra žinoma sergančių hemofilija A gydymo komplikacija. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus prokoaguliacinį aktyvumą, kurie, pagal modifikuotą kiekybinę analizę, matuojami Bethesda vienetais (BV) plazmos mililitrui. Inhibitorių susidarymo rizika yra susijusi su ligos sunkumu bei VIII faktoriaus ekspozicija (didžiausia rizika yra pirmąsias 50 vaistinio preparato ekspozicijos parų ir išlieka visą gyvenimą, nors ši rizika nedažna).

Klinikinis inhibitorių susidarymo reikšmingumas priklauso nuo inhibitoriaus titro: inhibitoriai, kurių titras mažas, kurie yra laikinai arba kurių titras būna nuolatos mažas, kelia mažesnę nepakankamo terapinio poveikio riziką, palyginti su inhibitoriais, kurių titras didelis.

Apskritai atitinkamais klinikiniais stebėjimais bei laboratoriniais tyrimais turi būti atidžiai stebima, ar VIII krešėjimo faktoriaus preparatais gydomų pacientų organizme neatsirado inhibitorių. Jeigu numatyto VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje pasiekti nepavyksta arba jeigu vartojant atitinkamą dozę kraujavimas nesustabdomas, reikia ištirti, ar nesusidarė VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių inhibitorių kiekis didelis, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas, todėl būtina apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokių pacientų gydymui turi vadovauti hemofilijos ir VIII faktoriaus inhibitorių gydymo patirties turintys gydytojai.

Širdies ir kraujagyslių ligos

Pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pakaitinis gydymas FVIII gali didinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Prireikus *centrinės venos kateterio* (CVK), reikia apsvarstyti su CVK susijusių komplikacijų riziką, įskaitant vietines infekcijas, bakteriemiją ir trombozę kateterio vietoje.

Vaikų populiacija

Įspėjimai ir atsargumo priemonės vartojant vaikų gydymui – tie patys kaip ir suaugusiems pacientams.

Šio vaistinio preparato kiekviename 250 V, 500 V ir 1000 V flakone yra 35 mg (1,5 mmol) natrio, tai atitinka 1,8 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Tačiau priklausomai nuo paciento kūno svorio ir dozavimo, pacientui gali būti paskirtas daugiau nei vienas flakonas. Į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Ar kraujo VIII koaguliacijos faktorius turi įtakos gyvūnų reprodukcijai, tirta nebuvo. Kadangi hemofilija A moterys serga labai retai, nėra informacijos apie klinikinę patirtį skiriant VIII faktorių nėščioms ir žindančioms moterims. Todėl nėščiai ir žindančiai moteriai VIII faktorių reikia skirti tik ypatingais atvejais.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus nepastebėtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje pateikta informacija apie nepageidaujamų reakcijų pasitaikymo dažnį remiantis spontaninių atvejų registracijos ir klinikinių tyrimų metu gautais duomenimis.

Toliau pateikta lentelė atitinka MedDRA organų sistemos klasifikaciją (OSK ir rekomenduojamo termino lygiu).

Dažnis buvo įvertintas naudojant šiuos kriterijus: labai dažnas (>1/10), dažnas (>1/100, <1/10), nedažnas (>1/1000, <1/100), retas (>1/10000, <1/1000), labai retas (<1/10000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA organų sistemų klasės** | **Dažnumas** | **MedDRA rekomenduojamas terminas** |
| Infekcijos ir infestacijos | nedažnas | Ausies infekcija |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | nedažnas (AGP)1  labai dažnas (ANP)1 | VIII faktoriaus inhibicija |
| Imuninės sistemos sutrikimai | dažnis nežinomas | Anafilaksinė rekcija  Padidėjęs jautrumas2 |
| Nervų sistemos sutrikimai | nedažnas | Svaigulys  Tremoras |
| dažnis nežinomas | Sąmonės praradimas  Apalpimas  Galvos skausmas  Parestezija |
| Širdies sutrikimai | dažnis nežinomas | Cianozė  Tachikardija |
| Kraujagyslių sutrikimai | dažnis nežinomas | Kraujavimas iš nosies  Veido ir kaklo paraudimas  Hematoma  Hipotenzija  Išblyškimas  Galūnių šalimas |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | nedažnas | Gerklės ir ryklės skausmas |
| dažnis nežinomas | Dusulys  Kosulys  Gargimas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | nedažnas | Pykinimas |
| dažnis nežinomas | Vėmimas  Pilvo skausmas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | nedažnas | Per didelis prakaitavimas  Niežėjimas  Išbėrimas  Makulopapulinis bėrimas |
| dažnis nežinomas | Angioneurozinė edema  Urtikarija (dilgėlinė)  Odos lupimasis  Eritema |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | nedažnas | Galūnės skausmas |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | dažnas | Šaltkrėtis |
| nedažnas | Nuovargis  Pireksija (karščiavimas) |
|  | dažnis nežinomas | Negalavimas  Reakcijos injekcijos vietoje  Krūtinės skausmas  Nemalonus jutimas krūtinėje |
| Tyrimai | nedažnas | Pablogėjęs akustinės stimuliacijos tyrimas |

1 Dažnis paremtas visų FVIII preparatų tyrimais, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys sunkia hemofilija. AGP – anksčiau gydyti pacientai, ANP – anksčiau negydyti pacientai.

2 Ankstyvi padidėjusio jautrumo reakcijų simptomai yra, pvz., urtikarija (dilgėlinė), dusulys, kosulys, nemalonus jutimas krūtinėje, gargimas, anafilaksija, išbėrimas, sumažėjęs kraujospūdis, niežėjimas, šaltkrėtis, veido ir kaklo paraudimas, karščiavimas, cianozė, tachikardija, vėmimas, apalpimas, galvos skausmas. Būtina imtis atsargumo priemonių pacientams, kuriems yra nustatyta alerginė reakcija į bet kurią sudėtinę vaistinio preparato dalį (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hemofilija A sergantiems pacientams, gydomiems VIII faktoriumi, įskaitant Recombinate, gali susidaryti neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Tokių inhibitorių susidarymas, pasireiškia nepakankamu terapiniu poveikiu. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Vaikų populiacija

Anksčiau negydytiems pediatriniams pacientams klinikinių tyrimų metu nenustatyti nuo amžiaus priklausantys nepageidaujamų reakcijų skirtumai, išskyrus inhibitorių atsiradimą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje http://[www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt)/ esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu http://www.vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai preparatai: kraujo VIII koaguliacijos faktorius, ATC kodas – B02BD02.

VIII faktoriaus ir *Willebrand* faktoriaus kompleksas susideda iš dviejų molekulių (VIII faktoriaus ir *Willebrand* faktoriaus) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis.

VIII koaguliacijos faktorių suleidus hemofilija sergančiam pacientui, kraujyje jis susijungia su *Willebrand* faktoriumi.

Aktyvuotas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius aktyvuotam IX faktoriui, kuris pagreitina X faktoriaus virtimą aktyvuotu X faktoriumi. Aktyvuotas X faktorius verčia protrombiną trombinu. Tada trombinas verčia fibrinogeną fibrinu ir gali susiformuoti krešulys. Hemofilija A yra su lytimi susijusi paveldima kraujo krešėjimo liga, kurios metu yra sumažėjęs VIII:C faktoriaus lygis ir dėl to pasireiškia stiprus kraujavimas į sąnarius, raumenis ir vidaus organus. Jis gali būti spontaniškas arba sukeltas traumų ar chirurginių intervencijų. VIII faktoriaus lygis plazmoje padidinamas taikant pakaitinį gydymą. Taip laikinai koreguojamas faktoriaus trūkumas ir kraujavimo polinkis.

Pažymėtina, kad metinis kraujavimų dažnis (MKD) nėra lygintinas tarp skirtingų faktorių koncentratų ir tarp skirtingų klinikinių tyrimų.

Vaikų populiacija

Recombinate poveikis buvo tirtas klinikinių tyrimų metu su 71 anksčiau negydytais vaikais. Vidutinis amžius grupėse pirmosios infuzijos metu buvo 10 mėnesių (nuo 2 parų iki 50 mėnesių). Preparatas buvo gerai toleruojamas ir nesusijęs su ryškiomis trumpalaikėmis nepageidaujamomis reakcijomis. Jo klinikinis veiksmingumas prilygo kitų visos grandinės VIII faktoriaus struktūrą turinčių molekulių poveikiui skiriant ir ūminės hemoragijos gydymui, ir profilaktikai prieš chirurginę operaciją (chirurginės intervencijos atliktos 10 pacientų). Ilgalaikių tolesnių stebėjimų metu nustatytas nepageidaujamų reakcijų, susijusių su preparato vartojimu, dažnis 0,86/1000 infuzijų, įskaitant nesunkias ir grėsmingas gyvybei.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinių tyrimų su 69 anksčiau gydytais ligoniais metu nustatyta, kad vidutinis Recombinate pusinės eliminacijos laikas buvo 14,6 ± 4,9 val. (n = 67), kas nelabai statistiškai skyrėsi nuo iš žmogaus plazmos pagaminto kraujo koaguliacijos faktoriaus HemofilM (pdAHF). HemofilM vidutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 14,7 ± 5,1 val. (n = 61). Faktinė išeities taško koncentracija, suleidus Recombinate 50 TV/kg dozę, buvo 123,9 ± 47,7 TV/dl (n = 23), kai tuo tarpu faktinė koncentracija po HemofilM suleidimo buvo gerokai mažesnė - 101,7 ± 31,6 TV/dl (n = 61). Tačiau apskaičiuotas faktinės ir lauktos koncentracijos santykis (t.y. 2 % VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas 1 TV rAHF/kg kūno svorio) buvo panašus tiek gydant Recombinate (121,2 ± 48,9 %), tiek HemofilM (123,4 ± 16,4 %).

494 klinikiniuose tyrimuose buvo tiriami 68 anksčiau negydyti ligoniai. 212 klinikinių tyrimų kraujavimui gydyti faktinės koncentracijos vidurkis su standartiniu nuokrypiu buvo 70,0 ± 37,9 TV/dl (n = 208, keturi atvejai atmesti dėl duomenų nepatikimumo). Tokį didelį kintamumą lėmė skirtos labai įvairios dozės - nuo 13,8 TV/kg iki 103,2 TV/kg (vidurkis su standartiniu nuokrypiu 36,0 ± 16,2 TV/kg, mediana 30,2 TV/kg). Atsižvelgiant į skirtas skirtingas dozes, apskaičiuotas faktinės ir numatytos koncentracijos vidutinis santykis buvo 1,0 ± 0,3.

68 klinikiniuose tyrimuose ligoniams nesibaigiančiam kraujavimui gydyti buvo skiriamos tęstinės infuzijos. Faktinis VIII faktoriaus lygis priklausė nuo VIII faktoriaus koncentracijos prieš infuziją. Vidutinis standartinis faktinės koncentracijos nuokrypis buvo 88,6 ± 38,2 TV/dl (n = 66, du atvejai atmesti dėl duomenų nepatikimumo). Be to, skirtų dozių intervalas buvo didelis - nuo 18,5 TV/kg iki 85,7 TV/kg (vidurkis su standartiniu nuokrypiu 38,6 ± 15,9 TV/kg, mediana 32,1 TV/kg) ir dėl to nustatytos koncentracijos smarkiai skyrėsi. Faktinės ir numatytos koncentracijos vidurkių su standartiniu nuokrypiu santykis buvo 1,0 ± 0,3, mediana 1,0.

214 klinikinių tyrimų ligonių būklė buvo stabili, kuomet vidutinė koncentracija siekė 71,6 ± 29,7 TV/dl (n = 209, penki atvejai buvo atmesti dėl duomenų nepatikimumo). Skirtos dozės buvo nuo 10,4 TV/kg iki 68,1 TV/kg (vidurkis su standartiniu nuokrypiu 38,0 ± 12,7 TV/kg, mediana 36,1 TV/kg). Faktinės ir numatytos koncentracijos vidurkių su standartiniu nuokrypiu santykis buvo 1,0 ± 0,3.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Recombinate poveikis panašus į endogeninio VIII faktoriaus poveikį. Laboratoriniams gyvūnams, gavusiems kelis kartus didesnes dozes kilogramui kūno svorio už rekomenduojamas žmogui, toksinio poveikio nepastebėta. Buvo tirta, ar Recombinate daro mutageninį poveikį. Vartojant *in vitro* dozes, daug didesnes už plazmoje esančią AHF koncentraciją, bei *in vivo* dozes, 10 kartų didesnes už prognozuojamas didžiausias terapines dozes, jokių vystymosi pokyčių, chromosomų aberacijos arba kaulų čiulpuose nesubrendusių polichromatofilinių eritrocitų kiekio padaugėjimo nebuvo. Kadangi klinikinių tyrimų metu kancerogeninio ir mutageninio poveikio nebuvo nustatyta, manoma, kad gyvūnų ilgalaikių tyrimų, siekiant nustatyti, ar preparatas daro kancerogeninį poveikį, atlikti nebūtina.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Žmogaus albuminas

Natrio chloridas

Histidinas

Makrogolis 3350

Kalcio chloridas dihidratas

Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)  
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

Infuzijai būtina naudoti tik pridedamą infuzinį rinkinį, nes vartojant kai kurias kitas infuzines sistemas, kurių vidiniai paviršiai gali adsorbuoti žmogaus VIII koaguliacijos faktorių, gydymas gali neturėti poveikio.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruošto Recombinate tirpalo negalima šaldyti, jį būtina suvartoti per tris valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kol tinkamumo vartoti laikas nepasibaigęs, vaistinį preparatą galima laikyti 15 °C – 25 °C temperatūroje 6 mėnesius iki suvartojimo.

Pakartotinai negalima šaldyti, jei buvo laikoma 15 °C – 25 °C temperatūroje.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kiekvienoje Recombinate pakuotėje yra**:** flakonas su milteliais, 5 ml tirpiklio flakonas(abu flakonai I tipo stiklo su guminiais kamščiais), prietaisas tirpinimui (BAXJECT II), vienas sterilus plastikinis vienkartinis švirkštas, vienas sterilus mini infuzijos rinkinys, 2 spirituoti tamponai ir 2 pleistrai.

Vietoje BAXJECT II pakuotėje gali būti tirpinimo prietaisas, sudarytas iš sterilios dviejų galų adatos (skirtos suleisti tirpiklį į Recombinate miltelių flakoną) ir viena sterili filtravimo adata (skirta įtraukti paruoštą tirpalą į švirkštą).

Pakuotėje yra vienas rinkinys.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ištirpinus pridedamu steriliu injekciniu vandeniu, vaistinis preparatas suleidžiamas į veną. Tam reikia naudoti pridedamą vienkartinį plastikinį švirkštą.

- Paruoštą tirpalą būtina suvartoti per 3 valandas.

- Paruošto tirpalo negalima šaldyti.

- Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

- Tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek opalinis. Nevartokite drumstų ar su nuosėdomis tirpalų. Prieš leidimą paruoštą tirpalą reikia apžiūrėti, ar nėra neištirpusių dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva.

- Jeigu vaistinio preparato sterilumo barjero sistema arba pakuotė pažeista, arba matomi kitokie sugadinimo požymiai, jo vartoti negalima.

|  |  |
| --- | --- |
| IŠTIRPINIMAS: DIRBKITE ASEPTINĖMIS SĄLYGOMIS | |
| Ištirpinimas naudojant BAXJECT II | Ištirpinimas naudojant adatas |
| 1. Pašildykite Recombinate (miltelius) ir sterilų injekcinį vandenį (tirpiklį) iki 15 °C‑25 °C temperatūros.  2. Nuo miltelių ir tirpiklio flakonų nuimkite dangtelius.  3. Kamščius nuvalykite spirituotu tamponu. Padėkite flakonus ant lygaus paviršiaus.  4. Nulupdami popierinį dangtelį, atidarykite pakuotę, kurioje yra BAXJECT II įtaisas, neliesdami pakuotės vidaus (pav. a). Įtaiso iš pakuotės neišimkite.  5. Apverskite pakuotę ir skaidriu plastikiniu smaigu pradurkite tirpiklio kamštį. Suimkite pakuotę už galo ir nuimkite ją nuo BAXJECT II (pav. b). Nenuimkite nuo BAXJECT II įtaiso mėlyno dangtelio.  6. Su prijungtu BAXJECT II tirpiklio flakoną apverskite taip, kad flakonas su tirpikliu būtų įtaiso viršuje. Baltu plastikiniu smaigu pradurkite Recombinate kamštį. Dėl vakuumo tirpiklis bus įsiurbtas į Recombinate flakoną (pav. c).  7. Švelniai pasukiokite, kol milteliai visiškai ištirps. Įsitikinkite, kad Recombinate visiškai ištirpo, nes priešingu atveju veiklioji medžiaga nepraeis pro įtaiso filtrą. Vaistinis preparatas ištirpsta greitai (paprastai greičiau nei per 1 minutę). pav. a pav. b pav. c | 1. Pašildykite Recombinate (miltelius) ir sterilų injekcinį vandenį (tirpiklį) iki 15 °C‑25 °C temperatūros. 2. Nuo miltelių ir tirpiklio flakonų nuimkite dangtelius. 3. Kamščius nuvalykite spirituotu tamponu. Padėkite flakonus ant lygaus paviršiaus. 4. Nuo vieno dviejų galų adatos galo nuimkite apsauginį gaubtelį ir pradurkite atvira adata tirpiklio guminį kamštį. 5. Nuimkite apsauginį gaubtelį nuo kito dviejų galų adatos galo. Apverskite tirpiklio flakoną virš Recombinate flakono ir laisvu adatos galu pradurkite guminį Recombinate flakono kamštį per vidurį. Dėl vakuumo tirpiklis bus įsiurbtas į miltelių flakoną. 6. Atskirkite flakonus, ištraukdami adatą iš tirpiklio flakono kamščio, po to - iš Recombinate flakono. Švelniai sukite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Įsitikinkite, kad Recombinate visiškai ištirpo, nes priešingu atveju veiklioji medžiaga nepraeis pro filtravimo adatą. |
| **SULEIDIMAS: DIRBKITE ASEPTINĖMIS SĄLYGOMIS** | |
| |  |  | | --- | --- | | Rekomenduojama tirpalą suvartoti per tris valandas po ištirpinimo. Paruošto tirpalo negalima šaldyti. Prieš suleidžiant leidžiamus vaistinius preparatus, jeigu tirpalo talpyklė permatoma, reikia apžiūrėti, ar nėra neištirpusių dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Ištirpinus Recombinate būna bespalvis arba šiek tiek gelsvas.  1. Nuimkite mėlynos spalvos dangtelį nuo Baxject II. NEPRITRAUKITE ORO Į ŠVIRKŠTĄ. Prijunkite švirkštą prie BAXJECT II (pav. d).  2. Apverskite visą sistemą (taip, kad flakonas su koncentratu atsidurtų viršuje).Traukdami švirkšto stūmoklį atgal, įtraukite koncentratą į švirkštą (pav. e).  3. Atjunkite švirkštą.  4. Prijunkite infuzijos rinkinį prie švirkšto. Vaistinį preparatą suleiskite į veną. Suleidimo greitis gali būti iki 10 ml/min. Būtina patikrinti pulsą prieš suleidimą ir Recombinate injekcijos metu. Jei pulsas akivaizdžiai padidėja, sumažinus injekcijos greitį ar injekciją laikinai nutraukus, šie simptomai tuoj pat išnyksta (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyrių). pav. d pav. e | Rekomenduojama tirpalą suvartoti per tris valandas po ištirpinimo. Paruošto tirpalo negalima šaldyti. Prieš suleidžiant leidžiamus vaistinius preparatus, jeigu tirpalo talpyklė permatoma, reikia apžiūrėti, ar nėra neištirpusių dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Ištirpinus Recombinate būna bespalvis arba šiek tiek gelsvas.  1. Prijunkite filtravimo adatą prie vienkartinio švirkšto ir, traukdami stūmoklį atgal, įtraukite oro į švirkštą.  2. Įsmeikite filtravimo adatą į ištirpintą Recombinate.  3. Įstumkite oro į flakoną ir įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą.  4. Nuimkite ir išmeskite filtravimo adatą. Prijunkite infuzijos rinkinį prie švirkšto. Vaistinį preparatą suleiskite į veną. Vaistinis preparatas gali būti suleistas ne didesniu nei 10 ml/min. greičiu. Būtina patikrinti pulsą prieš suleidimą ir Recombinate injekcijos metu. Jei pulsas akivaizdžiai padidėja, sumažinus injekcijos greitį ar injekciją laikinai nutraukus, šie simptomai tuoj pat išnyksta (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyrių).  5. Kiekvienam Recombinate paruošto tirpalo flakonui turi būti naudojama atskira nenaudota filtravimo adata. | | |

7. REGISTRUOTOJAS

Baxalta Innovations GmbH

Industriestrasse 67

A-1221 Vienna

Austrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Recombinate 250 TV/5 ml

LT/1/08/1218/004 - miltelių flakonas, tirpiklio flakonas (5 ml), prietaisas tirpinimui (BAXJECT II), vienkartinis švirkštas, mini infuzijos rinkinys, 2 spirituoti tamponai, 2 pleistrai, N1

LT/1/08/1218/005 - miltelių flakonas, tirpiklio flakonas (5 ml), dviejų galų adata, filtravimo adata, vienkartinis švirkštas, mini infuzijos rinkinys, 2 spirituoti tamponai, 2 pleistrai, N1

Recombinate 500 TV/5 ml

LT/1/08/1218/006 - miltelių flakonas, tirpiklio flakonas (5 ml), prietaisas tirpinimui (BAXJECT II), vienkartinis švirkštas, mini infuzijos rinkinys, 2 spirituoti tamponai, 2 pleistrai, N1

LT/1/08/1218/007 - miltelių flakonas, tirpiklio flakonas (5 ml), dviejų galų adata, filtravimo adata, vienkartinis švirkštas, mini infuzijos rinkinys, 2 spirituoti tamponai, 2 pleistrai, N1

Recombinate 1000 TV/5 ml

LT/1/08/1218/008 - miltelių flakonas, tirpiklio flakonas (5 ml), prietaisas tirpinimui (BAXJECT II), vienkartinis švirkštas, mini infuzijos rinkinys, 2 spirituoti tamponai, 2 pleistrai, N1

LT/1/08/1218/009 - miltelių flakonas, tirpiklio flakonas (5 ml), dviejų galų adata, filtravimo adata, vienkartinis švirkštas, mini infuzijos rinkinys, 2 spirituoti tamponai, 2 pleistrai, N1

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. balandžio 16 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. liepos 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021 m. gegužės 10d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje[http://www.vvkt.lt](http://www.ema.europa.eu)