

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Recombinante 250 UI/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Recombinante 500 UI/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Recombinante 1000 UI/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Octocog alfa 50 UI per ml di soluzione ricostituita

Dopo ricostituzione: Un flaconcino da 5 ml contiene 250 UI di octocog alfa

Recombinante 250 UI/5 ml contiene nominalmente 250 UI di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, in ciascun flaconcino.

Il prodotto contiene approssimativamente 50 UI/ml di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, dopo ricostituzione con 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Octocog alfa 100 UI per ml di soluzione ricostituita

Dopo ricostituzione: Un flaconcino da 5 ml contiene 500 UI di octocog alfa

Recombinante 500 UI/5 ml contiene nominalmente 500 UI di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, in ciascun flaconcino.

Il prodotto contiene approssimativamente 100 UI/ml di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, dopo ricostituzione con 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Octocog alfa 200 UI per ml di soluzione ricostituita

Dopo ricostituzione: Un flaconcino da 5 ml contiene 1000 UI di octocog alfa

Recombinante 1000 UI/5 ml contiene nominalmente 1000 UI di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, in ciascun flaconcino.

Il prodotto contiene approssimativamente 200 UI/ml di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, dopo ricostituzione con 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

L'attività viene determinata utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea rispetto allo Standard Mega FDA calibrato secondo lo Standard WHO. L'attività specifica di Recombinate è di circa 4000 – 8000 UI/mg di proteine.

Recombinante contiene fattore VIII ricombinante della coagulazione (INN: octocog alfa). Octocog alfa (fattore VIII ricombinante della coagulazione) è una proteina purificata composta da 2332 aminoacidi. Ha una sequenza di aminoacidi comparabile a quella del fattore VIII e modifiche post-traduzionali simili alla molecola di derivazione plasmatica. Il fattore VIII ricombinante della coagulazione è una glicoproteina espressa da cellule di mammifero prodotte mediante metodi di bioingegneria ottenute dalla linea cellulare dell'ovaio di criceto cinese.

Eccipienti con effetto noto: sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere friabile da bianca a bianco sporco. Il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) è un liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti con emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII).

Questo prodotto non contiene fattore di von Willebrand e pertanto non è indicato nella malattia di von Willebrand.

Recombinante è indicato per tutti i gruppi di età, dai neonati agli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit della funzione emostatica, dalla localizzazione e dal grado dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente. Il trattamento deve essere eseguito in collaborazione con un medico esperto nei disordini della coagulazione e con un laboratorio in grado di misurare la concentrazione plasmatica dell'AHF.

Il numero di unità di fattore VIII somministrato viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite all'attuale standard WHO per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in Unità Internazionali (riferite ad uno standard internazionale per il fattore VIII plasmatico). Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in 1 ml di plasma umano normale.

L'aumento atteso *in vivo* del livello di picco di Recombinate espresso in UI/dL di plasma o in % (percentuale) del normale può essere calcolato moltiplicando per due la dose somministrata per kg di peso corporeo (UI/kg).

Il metodo di calcolo è illustrato nei seguenti esempi:

$$\text{Aumento \% atteso di FVIII} = \frac{\text{N}^\circ \text{ di unità somministrate} \times 2\% / \text{UI} / \text{kg}}{\text{peso corporeo (kg)}}$$

$$\text{Esempio per un adulto di 70 kg: } \frac{1750 \text{ UI} \times 2\% / \text{UI} / \text{kg}}{70 \text{ kg}} = \sim 50\%$$

oppure

$$\text{Dose richiesta (UI)} = \frac{\text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento \% desiderato di FVIII}}{2\% / \text{UI} / \text{kg}}$$

$$\text{Esempio per un bambino di 40 kg: } \frac{40 \text{ kg} \times 70\%}{2\% / \text{UI} / \text{kg}} = 1400 \text{ UI}$$

L'accurato controllo della terapia sostitutiva è di fondamentale importanza in caso di chirurgia maggiore o di emorragie con rischio per la vita del paziente. Benché il dosaggio possa essere stimato con il calcolo precedente, si raccomanda fortemente di eseguire, quando possibile, appropriate analisi di laboratorio comprensive del dosaggio seriale di AHF sul plasma del paziente ad adeguati intervalli di tempo per assicurarsi che siano stati raggiunti e mantenuti gli adeguati livelli di AHF. Se nel paziente non viene raggiunto il livello plasmatico di AHF desiderato, o se l'emorragia non viene controllata dopo somministrazione di una dose adeguata, si deve sospettare la presenza di un inibitore. Con appropriati esami di laboratorio la presenza di un inibitore può essere evidenziata e quantificata in termini di Unità Internazionali AHF neutralizzate da 1 ml di plasma (Unità Bethesda) o dal volume totale, stimato, del plasma. Se l'inibitore è presente in quantità inferiori alle 10 Unità Bethesda per ml, la somministrazione di ulteriore AHF può neutralizzare l'inibitore. Pertanto, la somministrazione di ulteriori Unità Internazionali di AHF deve portare al risultato previsto. In questi casi è necessario il

controllo dei livelli di AHF con analisi di laboratorio. Livelli di inibitore superiori alle 10 Unità Bethesda per ml possono rendere impossibile o impraticabile il controllo dell'emostasi con AHF a causa dei dosaggi troppo elevati richiesti.

Lo schema posologico seguente riportato nella Tabella I può essere usato come guida per gli adulti e per i bambini. La quantità da somministrare e la frequenza delle infusioni devono essere sempre rivolte all'efficacia clinica nei singoli casi.

A seconda dei casi e secondo il giudizio del medico, Recombinate può essere somministrato anche per la profilassi (a breve o lungo termine) delle emorragie.

Tabella I: Schema del dosaggio

Emorragia		
Grado dell'emorragia	Picco di attività di AHF richiesta nel sangue dopo infusione (% del normale o UI/dL di plasma)	Frequenza di infusione
Ematoma allo stato iniziale, emorragia muscolare o orale	20 - 40	Iniziare a infondere, ogni 12 - 24 ore, da uno a tre giorni fino a che l'episodio emorragico sia risolto (sulla base del dolore) o si sia giunti a guarigione
Ematoma più esteso; emorragia muscolare o ematoma	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12 - 24 ore, di norma per tre giorni o più fino a scomparsa del dolore e a recupero funzionale
Emorragie a rischio per la vita, quali emorragie intracraniche, emorragie della gola, emorragie addominali gravi	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore fino a remissione del rischio
Chirurgia		
Tipo di intervento		
Chirurgia minore, incluse le estrazioni dentali	30 - 60	Una singola infusione, più terapia antifibrinolitica orale, entro un'ora dall'intervento è sufficiente nel 70% circa dei casi. Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino alla guarigione della ferita.
Chirurgia maggiore	80 - 100 (pre e post intervento)	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore in relazione allo stato di guarigione della ferita.

I dati riportati rappresentano i picchi di attività di AHF in pazienti con l'attesa emivita media di Fattore VIII. Se considerata necessaria, l'attività di picco deve essere misurata entro mezz'ora dalla somministrazione. In pazienti con emivite del Fattore VIII relativamente brevi, può rendersi necessario aumentare il dosaggio e/o la frequenza della somministrazione.

Ciascun flaconcino di Recombinate riporta in etichetta l'attività del Fattore Antiemofilico Ricombinante (Recombine) espressa in UI per flaconcino.

La determinazione dell'attività si riferisce allo Standard Internazionale del WHO per i concentrati di Fattore VIII:C. Gli studi effettuati hanno evidenziato che, per determinare con precisione questi livelli di attività, il test per la determinazione dell'attività deve essere effettuato usando provette e pipette di plastica ed impiegando un substrato contenente livelli normali di Fattore von Willebrand.

Per la profilassi anti-emorragica a lungo termine in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi normali sono da 20 - 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 2 - 3 giorni.

I pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di inibitori del fattore VIII. In caso di mancato raggiungimento dei livelli previsti di attività di fattore VIII nel plasma, o se non è possibile controllare l'episodio emorragico con una dose appropriata, deve essere effettuato un test per determinare l'eventuale presenza di un inibitore del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia a base di fattore VIII può non risultare efficace e pertanto devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche. Il trattamento di tali pazienti deve essere affidato a medici esperti nella cura di pazienti con emofilia.

Vedere anche paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Recombine risulta idoneo per essere utilizzato in bambini di tutte le età, inclusi i neonati (studi sulla sicurezza ed efficacia sono stati effettuati sia in bambini già trattati in precedenza che in bambini non trattati in precedenza: vedere paragrafo 5.1). Per il trattamento a richiesta, il dosaggio nei pazienti pediatrici non differisce da quello per i pazienti adulti. Per la profilassi a lungo termine delle emorragie nei pazienti con emofilia A grave, in alcuni casi possono essere necessari intervalli di dosaggio più brevi o dosi maggiori rispetto alla dose normale di 20-40 UI di fattore VIII per Kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Modo di somministrazione

La preparazione deve essere somministrata per via endovenosa dopo ricostituzione con il solvente fornito (vedere paragrafo 6.6). Il prodotto ricostituito non deve essere refrigerato. Si raccomanda di somministrare Recombinate a temperatura ambiente non oltre 3 ore dalla ricostituzione. La velocità di somministrazione deve essere tale da assicurare il benessere del paziente, fino ad un massimo di 10 ml/minuto. Prima e durante la somministrazione di Recombinate, devono essere controllate le pulsazioni del paziente. Nel caso si verificasse un aumento significativo, la diminuzione della velocità di infusione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno di norma cessare rapidamente la sintomatologia (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Nota reazione allergica alle proteine bovine, murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati riportati casi di gravi reazioni allergiche a Recombinate. Pazienti con nota ipersensibilità alle proteine murine, bovine o di criceto devono essere trattati con cautela. I pazienti devono essere informati circa i sintomi precoci delle reazioni da ipersensibilità che comprendono eruzioni cutanee, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, broncospasmo, ipotensione ed anafilassi. In caso di insorgenza di una reazione allergica o anafilattica, si deve sospendere immediatamente l'iniezione o l'infusione. Devono essere disponibili gli strumenti per un appropriato trattamento dello shock.

Se i livelli plasmatici di AHF non raggiungono i livelli attesi o se l'emorragia non viene controllata dopo somministrazione di un dosaggio adeguato, si devono effettuare idonee analisi di laboratorio per evidenziare l'eventuale presenza di un inibitore.

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma per mezzo del test Bethesda modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione, e ad altri fattori genetici e ambientali. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione. Casi di ricorrenza di inibitori (a basso titolo) sono stati osservati, a seguito di passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ricombinante ad un altro, in pazienti già trattati in precedenza con più di 100 giorni di esposizione ed una storia di sviluppo di inibitori. I pazienti trattati con fattore VIII della coagulazione ricombinante devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per evidenziare lo sviluppo di inibitori mediante adeguate osservazioni cliniche e test di laboratorio. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Nell'interesse dei pazienti si raccomanda, ove possibile, ogni qualvolta venga loro somministrato Recombinate, di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto.

Questo medicinale contiene 1,5 mmol (millimoli) di sodio per flaconcino. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni per l'uso nei pazienti pediatrici non differiscono da quelle per i pazienti adulti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. Considerando che l'emofilia A nelle donne è un evento raro, non sono disponibili dati sperimentali circa l'impiego di fattore VIII in gravidanza o durante l'allattamento al seno. Il fattore VIII deve essere pertanto somministrato durante la gravidanza e l'allattamento al seno solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella successiva elenca le reazioni avverse segnalate da rapporti spontanei e da studi clinici. In ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

La frequenza è stata valutata secondo i seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Termine MedDRA preferito
Infezioni ed infestazioni	non comune	Infezione dell'orecchio
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	Inibizione dell'attività del

		Fattore VIII ¹
Disturbi del sistema immunitario	non nota	Reazione anafilattica Ipersensibilità ²
Patologie del sistema nervoso	non comune	Capogiri Tremore
	non nota	Perdita di coscienza Sincope Cefalea Parestesia
Patologie cardiache	non nota	Cianosi Tachicardia
Patologie vascolari	non comune	Epistassi Vampate Ematoma Ipotensione Pallore Sensazione di freddo alle estremità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	non comune	Dolore faringolaringeo
	non nota	Dispnea Tosse Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	non comune	Nausea
	non nota	Vomito Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	non comune	Iperidrosi Prurito Esantema Esantema maculo-papuloso
	non nota	Angioedema Orticaria Esfoliazione cutanea Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non comune	Dolore alle estremità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	Brividi
	non comune	Sensazione di affaticamento Piressia
	non nota	Malessere Reazioni al sito di iniezione Dolore toracico Senso di costrizione toracica
Esami diagnostici	non comune	Test di stimolazione acustica anomali

¹ Nello studio clinico su pazienti PTP (PTP = pazienti precedentemente trattati), nessuno dei 71 pazienti ha sviluppato anticorpi verso il FVIII ex novo, mentre 22 su 72 PUPs (PUP = pazienti precedentemente non trattati) valutabili al completamento dello studio (per protocollo), trattati con Recombinate hanno sviluppato anticorpi verso il FVIII e la frequenza sopra descritta è basata sui dati relativi ai PUPs. Dei 22 pazienti, 10 hanno presentato un titolo elevato (≥ 5 Unità Bethesda) e 12 un titolo basso (< 5 Unità Bethesda).

² Segni precoci di reazioni da ipersensibilità sono ad esempio orticaria, dispnea, tosse, senso di costrizione toracica, broncospasmo, anafilassi, esantema, ipotensione, prurito, brividi, vampate,

piressia, cianosi, tachicardia, vomito, sincope, cefalea. Si raccomanda di usare cautela nei pazienti con note reazioni allergiche verso i costituenti del preparato (vedere paragrafi 4.3. e 4.4.).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono sempre immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che sono espresse in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma.

Il rischio di sviluppare inibitori è correlato al tempo di esposizione al Fattore VIII antiemofilico, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. In alcuni studi, l'incidenza di comparsa degli anticorpi inibitori riportata in pazienti con emofilia A grave, i quali sono ad alto rischio di sviluppo di inibitori (cioè pazienti precedentemente non trattati) è risultata del 31% per Recombinate, percentuale che rientra nel range riportato per i prodotti a base di AHF di derivazione plasmatica. I pazienti trattati con Recombinate devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per evidenziare lo sviluppo di anticorpi inibitori mediante adeguate osservazioni cliniche e test di laboratorio.

Popolazione pediatrica

Durante gli studi clinici non sono state notate differenze età-specifiche per le reazioni avverse, ad eccezione dello sviluppo di inibitori nei pazienti pediatrici precedentemente non trattati (PUPs).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici: fattore VIII della coagulazione del sangue. Codice ATC: B02BD02.

Il complesso fattore VIII / fattore di von Willebrand è composto da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche.

Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega in circolo al fattore di von Willebrand.

Il fattore VIII attivato agisce come co-fattore del fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato; questo converte la protrombina in trombina che, a sua volta, converte il fibrinogeno in fibrina dando così luogo ad un coagulo. L'emofilia A è un disordine ereditario della coagulazione del sangue legato al sesso dovuto a riduzione dei livelli di fattore VIII:C e determina vaste emorragie a carico di articolazioni, muscoli o organi interni, sia spontanee che accidentali o causate da traumi chirurgici. La terapia sostitutiva consente l'aumento dei livelli plasmatici di fattore VIII permettendo quindi la correzione temporanea del deficit del fattore e la correzione delle tendenze emorragiche.

Recombine è stato studiato in 71 bambini non trattati in precedenza (PUPs), la cui età media al momento della prima infusione di Recombinate era di 10 mesi (range: 2 giorni – 50 mesi). Il prodotto è risultato ben tollerato e non associato a significativi effetti avversi a breve termine. La sua efficacia clinica è stata comparabile a quella di altre molecole di FVIII a catena integra sia nel trattamento di emorragie acute che per la profilassi chirurgica (10 soggetti erano stati sottoposti a interventi chirurgici). Il follow-up a lungo termine dei soggetti ha rivelato un'incidenza di eventi avversi correlati al prodotto di 0,86/1000 infusioni, di cui nessuno grave o a rischio per la vita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi farmacocinetici in 69 pazienti già trattati in precedenza hanno dimostrato che l'emivita media di Recombinate circolante è pari a $14,6 \pm 4,9$ ore ($n = 67$), valore che non presenta una differenza statisticamente significativa rispetto a quello relativo all'HemofilM, Fattore Antiemofilico (Umano) ottenuto da plasma (pdAHF) la cui emivita media è di $14,7 \pm 5,1$ ore ($n = 61$). Il reale recupero rispetto al baseline osservato con Recombinate dopo infusione di una dose di 50 UI/kg è stato di $123,9 \pm 47,7$ UI/dL ($n = 23$), che è significativamente più elevato del reale recupero rispetto al baseline osservato con l'HemofilM pari a $101,7 \pm 31,6$ UI/dL ($n = 61$). Tuttavia il rapporto calcolato fra recupero reale ed atteso (cioè un incremento del 2% dell'attività del Fattore VIII per 1 UI di rAHF /kg di peso corporeo) con Recombinate ($121,2 \pm 48,9\%$) è simile a quello dell'HemofilM ($123,4 \pm 16,4\%$).

Un totale di 494 studi sul recupero è stato ottenuto su 68 pazienti precedentemente non trattati. Duecentododici studi sul recupero sono stati eseguiti quando i pazienti erano in trattamento per episodi emorragici con un reale recupero medio \pm DS di $70,0 \pm 37,9$ UI/dL ($N = 208$, essendo stati omessi dall'analisi quattro recuperi perchè i valori erano al di fuori dell'intervallo di riferimento). L'alta variabilità è dovuta all'ampio range dei reali dosaggi somministrati, da 13,8 a 103,2 UI/kg (media \pm DS di $36,0 \pm 16,2$ e mediana di 30,2 UI/kg). Tenendo conto dei dosaggi variabili, è stato calcolato il rapporto fra recupero reale e predetto che è risultato pari ad una media del $1,0 \pm 0,3$.

Un totale di 68 studi sul recupero è stato eseguito quando i pazienti ricevevano successive infusioni per il trattamento continuato di episodi emorragici preesistenti. Il reale livello di recupero del FVIII è stato corretto per il livello di FVIII preinfusione. Il reale recupero medio \pm DS è risultato $88,6 \pm 38,2$ UI/dL ($N = 66$, con due recuperi omessi dall'analisi perchè i valori erano al di fuori dell'intervallo di riferimento). Nuovamente l'ampio range delle dosi realmente somministrate, da 18,5 a 85,7 UI/kg (media \pm DS di $38,6 \pm 15,9$ e mediana di 32,1 UI/kg) ha avuto come risultato una sostanziale variazione dei livelli di recupero osservati. Il rapporto medio \pm DS fra recupero reale e predetto è stato di $1,0 \pm 0,3$ con una mediana di 1,0.

Un totale di 214 studi sul recupero è stato eseguito quando i pazienti erano stabilizzati con un recupero reale medio di $71,6 \pm 29,7$ UI/dL ($N = 209$, con cinque recuperi omessi dall'analisi perchè i valori erano al di fuori dell'intervallo di riferimento). I dosaggi somministrati variavano da 10,4 a 68,1 UI/kg (media \pm DS di $38,0 \pm 12,7$ e mediana di 36,1 UI/kg). Il rapporto medio \pm DS fra recupero reale e predetto è stato di $1,0 \pm 0,3$.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Recombinante agisce come il Fattore VIII endogeno. Dosaggi varie volte superiori a quelli raccomandati nell'uomo per kg di peso corporeo non hanno mostrato effetti tossici in test su animali da laboratorio. Recombinate è stato saggiato per la mutagenicità sia *in vitro* a dosaggi notevolmente superiori al tasso plasmatico di AHF sia *in vivo* a dosi fino a 10 volte la dose massima suggerita per la clinica senza causare mutazioni inverse, aberrazioni cromosomiche, o un aumento dei micronuclei in eritrociti policromatici di midollo osseo.

Poiché l'esperienza clinica non fornisce alcuna evidenza di effetti cancerogeni e mutagenici, non è stato considerato necessario effettuare studi a lungo termine per valutare la potenziale cancerogenicità nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

8

Albumina umana
Sodio cloruro
Istidina
Macrogol 3350
Calcio cloruro diidrato
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Si deve utilizzare esclusivamente il set di infusione contenuto nella confezione in quanto il trattamento può fallire a causa dell'assorbimento del fattore VIII della coagulazione umano alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni. Dopo la ricostituzione Recombinate non deve essere refrigerato e deve essere somministrato entro tre ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Entro il periodo di validità il medicinale può essere conservato fino a sei mesi a 15°C - 25°C prima dell'uso.

Non refrigerare nuovamente dopo conservazione a 15-25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene un flaconcino di polvere, un flaconcino con 5 ml di solvente (entrambi di vetro di tipo I con tappi di gomma) e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II) + una siringa sterile monouso in plastica + un miniset sterile per infusione + 2 batuffoli di cotone imbevuti di alcool + due cerotti.

In alternativa a BAXJECT II la confezione può contenere un dispositivo munito di ago per la ricostituzione comprendente un ago sterile a due vie (per trasferire il solvente nel flaconcino di Recombinate), un ago filtro sterile (per trasferire la soluzione ricostituita nella siringa).

Confezione da 1 unità.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il preparato deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione con l'acqua sterile per preparazioni iniettabili contenuta nella confezione. Si deve usare la siringa monouso in plastica inclusa nella confezione.

- Usare entro 3 ore dalla ricostituzione.
- Non refrigerare dopo ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

- La soluzione deve apparire limpida o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o con depositi. Prima della somministrazione, i prodotti ricostituiti devono essere controllati visivamente per rilevare eventuali particelle o colorazione anomala.
- Non usare nel caso in cui il prodotto, il suo sistema sterile di barriera, o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.

Ricostituzione: Usare una tecnica asettica	
Ricostituzione con BAXJECT II	Ricostituzione con aghi
<ol style="list-style-type: none"> 1. Portare Recombinate (polvere) e l'Acqua sterile per Preparazioni Iniettabili (solvente) alla temperatura di 15°C-25°C. 2. Rimuovere le capsule del flaconcino della polvere liofilizzata e del solvente. 3. Disinfettare i tappi con batuffoli imbevuti di alcool. Porre i flaconcini su una superficie piana. 4. Aprire la confezione del dispositivo BAXJECT II rimuovendo la copertura di carta evitando di toccare l'interno (Fig. a). Non rimuovere il dispositivo dalla confezione. 5. Capovolgere la scatola, inserire il puntale in plastica trasparente attraverso il tappo del solvente. Afferrare il bordo della scatola e sfilarla liberando il BAXJECT II (Fig. b). Non rimuovere la capsula blu dal dispositivo BAXJECT II. 6. Tenendo il BAXJECT II collegato al flaconcino del solvente capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si trovi sulla parte superiore del dispositivo. Inserire il puntale in plastica bianco attraverso il tappo del Recombinate. Il solvente verrà aspirato nel flaconcino sottovuoto di Recombinate (Fig. c). 7. Agitare delicatamente fino al discioglimento di tutto il materiale. Assicurarsi che Recombinate sia completamente disciolto, altrimenti la sostanza attiva non passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si scioglie rapidamente (di solito in meno di 1 minuto). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Portare Recombinate (polvere) e l'Acqua sterile per Preparazioni Iniettabili (solvente) alla temperatura di 15°C-25°C. 2. Rimuovere le capsule del flaconcino della polvere liofilizzata e del solvente. 3. Disinfettare i tappi con batuffoli imbevuti di alcool. Porre i flaconcini su una superficie piana. 4. Rimuovere la protezione da una estremità dell'ago a due vie ed inserire l'estremità esposta dell'ago nel tappo del flaconcino di solvente. 5. Rimuovere la protezione dall'altra estremità dell'ago a due vie. Capovolgere il flaconcino del solvente su quello di Recombinate tenuto diritto, e inserire rapidamente la punta libera dell'ago nel centro del tappo del flaconcino di Recombinate. Il solvente fluirà nel flaconcino del liofilizzato per effetto del vuoto. 6. Separare i due flaconcini rimuovendo l'ago dal tappo del flaconcino del solvente, successivamente rimuovere l'ago dal flaconcino di Recombinate. Agitare delicatamente fino al discioglimento di tutto il materiale. Assicurarsi che Recombinate sia completamente disciolto, altrimenti la sostanza attiva sarà rimossa dall'ago filtro.

Somministrazione: Usare una tecnica asettica

Si raccomanda di iniziare la somministrazione non oltre le tre ore dalla ricostituzione. Il prodotto ricostituito non deve essere refrigerato. Prima della somministrazione i prodotti per uso parenterale devono essere sottoposti a ispezione visiva per rilevare eventuali particelle o colorazioni anomale, se la soluzione ed il contenitore lo permettono. Per Recombinate è accettabile una colorazione da incolore a leggermente giallastra.

1. Rimuovere la capsula blu da BAXJECT II. NON ASPIRARE ARIA NELLA SIRINGA. Collegare la siringa a BAXJECT II (Fig. d).
2. Capovolgere il sistema (in modo che il flaconcino del concentrato si trovi nella parte superiore del dispositivo). Aspirare il concentrato nella siringa tirando lo stantuffo lentamente indietro (Fig. e).
3. Scollegare la siringa.
4. Collegare il set di somministrazione alla siringa. Iniettare per via endovenosa. Il preparato può essere somministrato fino ad una velocità di 10 ml al minuto. Prima e durante la somministrazione di Recombinate si devono controllare le pulsazioni del paziente. Nel caso si verifichi un aumento significativo, la diminuzione della velocità di infusione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno di norma cessare rapidamente la sintomatologia (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

Fig. d

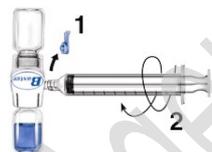


Fig. e



Si raccomanda di iniziare la somministrazione non oltre le tre ore dalla ricostituzione. Il prodotto ricostituito non deve essere refrigerato. Prima della somministrazione i prodotti per uso parenterale devono essere sottoposti a ispezione visiva per rilevare eventuali particelle o colorazioni anomale, se la soluzione ed il contenitore lo permettono. Per Recombinate è accettabile una colorazione da incolore a leggermente giallastra.

1. Collegare l'ago filtro alla siringa monouso e tirare lo stantuffo indietro per fare entrare aria nella siringa.
2. Inserire l'ago filtro nel Recombinate ricostituito.
3. Iniettare aria nel flaconcino e successivamente aspirare il materiale ricostituito nella siringa.
4. Rimuovere ed eliminare l'ago filtro. Collegare il set di somministrazione alla siringa. Iniettare per via endovenosa. Il preparato può essere somministrato fino ad una velocità di 10 ml al minuto. Prima e durante la somministrazione di Recombinate si devono controllare le pulsazioni del paziente. Nel caso si verifichi un aumento significativo, la diminuzione della velocità di infusione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno di norma cessare rapidamente la sintomatologia (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).
5. Per aspirare il contenuto di ciascun flaconcino di Recombinate ricostituito si deve usare un altro ago filtro non utilizzato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BAXTER S.p.A. - Piazzale dell'Industria, 20
I-00144 - Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N° 028687 046: “250 U.I./5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione senza ago

AIC N° 028687 073 “250 U.I./5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione con ago a doppia punta + ago filtro

AIC N° 028687 059 “500 U.I./5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione senza ago

AIC N° 028687 085 “500 U.I./5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione con ago a doppia punta + ago filtro

AIC N° 028687 061 “1000 U.I./5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione senza ago

AIC N° 028687 097 “1000 U.I./5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione con ago a doppia punta + ago filtro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Recombinante 250 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Recombinante 500 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Recombinante 1000 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Octocog alfa 25 UI per ml di soluzione ricostituita

Dopo ricostituzione: Un flaconcino da 10 ml contiene 250 UI di octocog alfa

Recombinante 250 UI/10 ml contiene nominalmente 250 UI di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, in ciascun flaconcino.

Il prodotto contiene approssimativamente 25 UI/ml di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, dopo ricostituzione con 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Octocog alfa 50 UI per ml di soluzione ricostituita

Dopo ricostituzione: Un flaconcino da 10 ml contiene 500 UI di octocog alfa

Recombinante 500 UI /10 ml contiene nominalmente 500 UI di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, in ciascun flaconcino.

Il prodotto contiene approssimativamente 50 UI/ml di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, dopo ricostituzione con 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Octocog alfa 100 UI per ml di soluzione ricostituita

Dopo ricostituzione: Un flaconcino da 10 ml contiene 1000 UI di octocog alfa

Recombinante 1000 UI/10 ml contiene nominalmente 1000 UI di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione, in ciascun flaconcino.

Il prodotto contiene approssimativamente 100 UI/ml di octocog alfa, fattore VIII ricombinante della coagulazione dopo ricostituzione con 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Il titolo viene determinato utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea rispetto allo Standard Mega FDA calibrato secondo lo Standard WHO. L'attività specifica di Recombinate è di circa 4000 – 8000 UI/mg di proteine.

Recombinante contiene fattore VIII ricombinante della coagulazione (INN: octocog alfa). Octocog alfa (fattore VIII ricombinante della coagulazione) è una proteina purificata composta da 2332 aminoacidi. Ha una sequenza di aminoacidi comparabile a quella del fattore VIII e modifiche post-traduzionali simili alla molecola di derivazione plasmatica. Il fattore VIII ricombinante della coagulazione è una glicoproteina espressa da cellule di mammifero prodotte mediante metodi di bioingegneria ottenute dalla linea cellulare dell'ovaio di criceto cinese.

Eccipienti con effetto noto: sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere friabile da bianca a bianco sporco. Il solvente (acqua per preparazioni iniettabili) è un liquido limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti con emofilia A (deficienza congenita di Fattore VIII).

Questo prodotto non contiene fattore di von Willebrand e pertanto non è indicato nella malattia di von Willebrand.

Recombinante è indicato per tutti i gruppi di età, dai neonati agli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit della funzione emostatica, dalla localizzazione e dal grado dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente. Il trattamento deve essere eseguito in collaborazione con un medico esperto nei disordini della coagulazione e con un laboratorio in grado di misurare la concentrazione plasmatica dell'AHF.

Il numero di unità di fattore VIII somministrato viene espresso in Unità Internazionali (UI), riferite all'attuale standard WHO per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII è espressa sia in percentuale (riferita al plasma umano normale) sia in Unità Internazionali (riferite ad uno standard internazionale per il fattore VIII plasmatico). Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in 1 ml di plasma umano normale.

L'aumento atteso *in vivo* del livello di picco di Recombinate espresso in UI/dL di plasma o in % (percentuale) del normale può essere calcolato moltiplicando per due la dose somministrata per kg di peso corporeo (UI/kg).

Il metodo di calcolo è illustrato nei seguenti esempi:

$$\text{Aumento \% atteso di FVIII} = \frac{\text{N}^\circ \text{ di unità somministrate} \times 2\% / \text{UI} / \text{kg}}{\text{peso corporeo (kg)}}$$

$$\text{Esempio per un adulto di 70 kg: } \frac{1750 \text{ UI} \times 2\% / \text{UI} / \text{kg}}{70 \text{ kg}} = \sim 50\%$$

oppure

$$\text{Dose richiesta (UI)} = \frac{\text{peso corporeo (kg)} \times \text{aumento \% desiderato di FVIII}}{2\% / \text{UI} / \text{kg}}$$

$$\text{Esempio per un bambino di 40 kg: } \frac{40 \text{ kg} \times 70\%}{2\% / \text{UI} / \text{kg}} = 1400 \text{ UI}$$

L'accurato controllo della terapia sostitutiva è di fondamentale importanza in caso di chirurgia maggiore o di emorragie con rischio per la vita del paziente. Benché il dosaggio possa essere stimato con il calcolo precedente, si raccomanda fortemente di eseguire, quando possibile, appropriate analisi di laboratorio comprensive del dosaggio seriale di AHF sul plasma del paziente ad adeguati intervalli di tempo per assicurarsi che siano stati raggiunti e mantenuti gli adeguati livelli di AHF. Se nel paziente non viene raggiunto il livello plasmatico di AHF desiderato, o se l'emorragia non viene controllata dopo somministrazione di una dose adeguata, si deve sospettare la presenza di un inibitore. Con appropriati esami di laboratorio la presenza di un inibitore può essere evidenziata e quantificata in termini di Unità Internazionali AHF neutralizzate da 1 ml di plasma (Unità Bethesda) o dal volume totale, stimato, del plasma. Se l'inibitore è presente in quantità inferiori alle 10 Unità Bethesda per ml, la somministrazione di ulteriore AHF può neutralizzare l'inibitore. Pertanto, la somministrazione di ulteriori Unità Internazionali di AHF deve portare al risultato previsto. In questi casi è necessario il

controllo dei livelli di AHF con analisi di laboratorio. Livelli di inibitore superiori alle 10 Unità Bethesda per ml possono rendere impossibile o impraticabile il controllo dell'emostasi con AHF a causa dei dosaggi troppo elevati richiesti.

Lo schema posologico seguente riportato nella Tabella I può essere usato come guida per gli adulti e per i bambini. La quantità da somministrare e la frequenza delle infusioni devono essere sempre rivolte all'efficacia clinica nei singoli casi.

A seconda dei casi e secondo il giudizio del medico, Recombinate può essere somministrato anche per la profilassi (a breve o lungo termine) delle emorragie.

Tabella I: Schema del dosaggio

Emorragia		
Grado dell'emorragia	Picco di attività di AHF richiesta nel sangue dopo infusione (% del normale o UI/dL di plasma)	Frequenza di infusione
Ematoma allo stato iniziale; emorragia muscolare o orale	20 - 40	Iniziare a infondere, ogni 12 - 24 ore, da uno a tre giorni fino a che l'episodio emorragico sia risolto (sulla base del dolore) o si sia giunti a guarigione
Ematoma più esteso; emorragia muscolare o ematoma	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12 - 24 ore, di norma per tre giorni o più fino a scomparsa del dolore e a recupero funzionale
Emorragie a rischio per la vita, quali emorragie intracraniche, emorragie della gola o emorragie addominali gravi	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore fino a remissione del rischio
Chirurgia		
Tipo di intervento		
Chirurgia minore, incluse le estrazioni dentali	30-60	Una singola infusione, più terapia antifibrinolitica orale, entro un'ora dall'intervento è sufficiente nel 70% circa dei casi. Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino alla guarigione della ferita.
Chirurgia maggiore	80 -100 (pre e post intervento)	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore in relazione allo stato di guarigione della ferita.

I dati riportati rappresentano i picchi di attività di AHF in pazienti con l'attesa emivita media di Fattore VIII. Se considerata necessaria, l'attività di picco deve essere misurata entro mezz'ora dalla somministrazione. In pazienti con emivite del Fattore VIII relativamente brevi, può rendersi necessario aumentare il dosaggio e/o la frequenza della somministrazione.

Ciascun flaconcino di Recombinate riporta in etichetta l'attività del Fattore Antiemofilico Ricombinante (Recombine) espressa in UI per flaconcino.

La determinazione del titolo si riferisce allo Standard Internazionale del WHO per i concentrati di Fattore VIII:C. Gli studi effettuati hanno evidenziato che, per determinare con precisione questi livelli di attività, il test per la determinazione dell'attività deve essere effettuato usando provette e pipette di plastica ed impiegando un substrato contenente livelli normali di Fattore von Willebrand.

Per la profilassi anti-emorragica a lungo termine in pazienti affetti da grave emofilia A, le dosi normali sono da 20 - 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo a intervalli di 2 - 3 giorni.

I pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di inibitori del fattore VIII. In caso di mancato raggiungimento dei livelli previsti di attività di fattore VIII nel plasma, o se non è possibile controllare l'episodio emorragico con una dose appropriata, deve essere effettuato un test per determinare l'eventuale presenza di un inibitore del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia a base di fattore VIII può non risultare efficace e pertanto devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche. Il trattamento di tali pazienti deve essere affidato a medici esperti nella cura di pazienti con emofilia.

Vedere anche paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

Recombine risulta idoneo per essere utilizzato in bambini di tutte le età, inclusi i neonati (studi sulla sicurezza ed efficacia sono stati effettuati sia in bambini già trattati in precedenza che in bambini non trattati in precedenza: vedere paragrafo 5.1). Per il trattamento a richiesta, il dosaggio nei pazienti pediatrici non differisce da quello per i pazienti adulti. Per la profilassi a lungo termine delle emorragie nei pazienti con emofilia A grave, in alcuni casi possono essere necessari intervalli di dosaggio più brevi o dosi maggiori rispetto alla dose normale di 20-40 UI di fattore VIII per Kg di peso corporeo ad intervalli di 2-3 giorni.

Modo di somministrazione

La preparazione deve essere somministrata per via endovenosa dopo ricostituzione con il solvente fornito (vedere paragrafo 6.6). Il prodotto ricostituito non deve essere refrigerato. Si raccomanda di somministrare Recombinate a temperatura ambiente non oltre 3 ore dalla ricostituzione. La velocità di somministrazione deve essere tale da assicurare il benessere del paziente, fino ad un massimo di 10 ml/minuto. Prima e durante la somministrazione di Recombinate, devono essere controllate le pulsazioni del paziente. Nel caso si verificasse un aumento significativo, la diminuzione della velocità di infusione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno di norma cessare rapidamente la sintomatologia (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Nota reazione allergica alle proteine bovine, murine o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati riportati casi di gravi reazioni allergiche a Recombinate. Pazienti con nota ipersensibilità alle proteine murine, bovine o di criceto devono essere trattati con cautela. I pazienti devono essere informati circa i sintomi precoci delle reazioni da ipersensibilità che comprendono eruzioni cutanee, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, broncospasmo, ipotensione ed anafilassi. In caso di insorgenza di una reazione allergica o anafilattica, si deve sospendere immediatamente l'iniezione o l'infusione. Devono essere disponibili gli strumenti per un appropriato trattamento dello shock.

Se i livelli plasmatici di AHF non raggiungono i livelli attesi o se l'emorragia non viene controllata dopo somministrazione di un dosaggio adeguato, si devono effettuare idonee analisi di laboratorio per evidenziare l'eventuale presenza di un inibitore.

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma per mezzo del test Bethesda modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione, e ad altri fattori genetici e ambientali. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione. Casi di ricorrenza di inibitori (a basso titolo) sono stati osservati, a seguito di passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ricombinante ad un altro, in pazienti già trattati in precedenza con più di 100 giorni di esposizione ed una storia di sviluppo di inibitori. I pazienti trattati con fattore VIII della coagulazione ricombinante devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per evidenziare lo sviluppo di inibitori mediante adeguate osservazioni cliniche e test di laboratorio. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Nell'interesse dei pazienti si raccomanda, ove possibile, ogni qualvolta venga loro somministrato Recombinate, di prendere nota del nome e del numero di lotto del prodotto.

Questo medicinale contiene 1,5 mmol (millimoli) di sodio per flaconcino. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni per l'uso nei pazienti pediatrici non differiscono da quelle per i pazienti adulti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII. Considerando che l'emofilia A nelle donne è un evento raro, non sono disponibili dati sperimentali circa l'impiego di fattore VIII in gravidanza o durante l'allattamento al seno. Il fattore VIII deve essere pertanto somministrato durante la gravidanza e l'allattamento al seno solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella successiva elenca le reazioni avverse segnalate da rapporti spontanei e da studi clinici. In ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

La frequenza è stata valutata secondo i seguenti criteri: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Termine MedDRA preferito
Infezioni ed infestazioni	non comune	Infezione dell'orecchio
Patologie del sistema emolinfopoietico	comune	Inibizione dell'attività del

		Fattore VIII ¹
Disturbi del sistema immunitario	non nota	Reazione anafilattica Ipersensibilità ²
Patologie del sistema nervoso	non comune	Capogiri Tremore
	non nota	Perdita di coscienza Sincope Cefalea Parestesia
Patologie cardiache	non nota	Cianosi Tachicardia
Patologie vascolari	non comune	Epistassi Vampate Ematoma Ipotensione Pallore Sensazione di freddo alle estremità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	non comune	Dolore faringolaringeo
	non nota	Dispnea Tosse Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	non comune	Nausea
	non nota	Vomito Dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	non comune	Iperidrosi Prurito Esantema Esantema maculo-papuloso
	non nota	Angioedema Orticaria Esfoliazione cutanea Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non comune	Dolore alle estremità
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	comune	Brividi
	non comune	Sensazione di affaticamento Piressia

	non nota	Malessere Reazioni al sito di iniezione Dolore toracico Senso di costrizione toracica
Esami diagnostici	non comune	Test di stimolazione acustica anomali

¹ Nello studio clinico su pazienti PTP (PTP = pazienti precedentemente trattati), nessuno dei 71 pazienti ha sviluppato anticorpi verso il FVIII ex novo, mentre 22 su 72 PUPs (PUP = pazienti precedentemente non trattati) valutabili al completamento dello studio (per protocollo), trattati con Recombinate hanno sviluppato anticorpi verso il FVIII e la frequenza sopra descritta è basata sui dati relativi ai PUPs. Dei 22 pazienti, 10 hanno presentato un titolo elevato (≥ 5 Unità Bethesda) e 12 un titolo basso (< 5 Unità Bethesda).

² Segni precoci di reazioni da ipersensibilità sono ad esempio orticaria, dispnea, tosse, senso di costrizione toracica, broncospasmo, anafilassi, esantema, ipotensione, prurito, brividi, vampate, piressia, cianosi, tachicardia, vomito, sincope, cefalea. Si raccomanda di usare cautela nei pazienti con note reazioni allergiche verso i costituenti del preparato (vedere paragrafi 4.3. e 4.4.).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono sempre immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che sono espresse in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma.

Il rischio di sviluppare inibitori è correlato al tempo di esposizione al Fattore VIII antiemofilico, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. In alcuni studi, l'incidenza di comparsa degli anticorpi inibitori riportata in pazienti con emofilia A grave, i quali sono ad alto rischio di sviluppo di inibitori (cioè pazienti precedentemente non trattati) è risultata del 31% per Recombinate, percentuale che rientra nel range riportato per i prodotti a base di AHF di derivazione plasmatica. I pazienti trattati con Recombinate devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per evidenziare lo sviluppo di anticorpi inibitori mediante adeguate osservazioni cliniche e test di laboratorio.

Popolazione pediatrica

Durante gli studi clinici non sono state notate differenze età-specifiche tra le reazioni avverse, ad eccezione dello sviluppo di inibitori nei pazienti pediatrici precedentemente non trattati (PUPs),.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici: fattore VIII della coagulazione del sangue. Codice ATC: B02BD02.

Il complesso fattore VIII / fattore di von Willebrand è composto da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche.

Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega in circolo al fattore di von Willebrand.

Il fattore VIII attivato agisce come co-fattore del fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato; questo converte la protrombina in trombina che, a sua volta, converte il fibrinogeno in fibrina dando così luogo ad un coagulo. L'emofilia A è un disordine ereditario della coagulazione del sangue legato al sesso dovuto a riduzione dei livelli di fattore VIII:C e determina vaste emorragie a carico di articolazioni, muscoli o organi interni, sia spontanee che accidentali o causate da traumi chirurgici. La terapia sostitutiva consente l'aumento dei livelli plasmatici di fattore VIII permettendo quindi la correzione temporanea del deficit del fattore e la correzione delle tendenze emorragiche.

Recombinante è stato studiato in 71 bambini non trattati in precedenza (PUPs), la cui età media al momento della prima infusione di Recombinate era di 10 mesi (range: 2 giorni – 50 mesi). Il prodotto è risultato ben tollerato e non associato a significativi effetti avversi a breve termine. La sua efficacia clinica è stata comparabile a quella di altre molecole di FVIII a catena integra sia nel trattamento di emorragie acute che per la profilassi chirurgica (10 soggetti erano stati sottoposti a interventi chirurgici). Il follow-up a lungo termine dei soggetti ha rivelato un'incidenza di eventi avversi correlati al prodotto di 0,86/1000 infusioni, di cui nessuno grave o a rischio per la vita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi farmacocinetici in 69 pazienti già trattati in precedenza hanno dimostrato che l'emivita media di Recombinate circolante è pari a $14,6 \pm 4,9$ ore ($n = 67$), valore che non presenta una differenza statisticamente significativa rispetto a quello relativo all'HemofilM, Fattore Antiemofilico (Umano) ottenuto da plasma (pdAHF) la cui emivita media è di $14,7 \pm 5,1$ ore ($n = 61$). Il reale recupero rispetto al baseline osservato con Recombinate dopo infusione di una dose di 50 UI/kg è stato di $123,9 \pm 47,7$ UI/dL ($n = 23$), che è significativamente più elevato del reale recupero rispetto al baseline osservato con l'HemofilM pari a $101,7 \pm 31,6$ UI/dL ($n = 61$). Tuttavia il rapporto calcolato fra recupero reale ed atteso (cioè un incremento del 2% dell'attività del Fattore VIII per 1 UI di rAHF /kg di peso corporeo) con Recombinate ($121,2 \pm 48,9\%$) è simile a quello dell'HemofilM ($123,4 \pm 16,4\%$).

Un totale di 494 studi sul recupero è stato ottenuto su 68 pazienti precedentemente non trattati. Duecentododici studi sul recupero sono stati eseguiti quando i pazienti erano in trattamento per episodi emorragici con un reale recupero medio \pm DS di $70,0 \pm 37,9$ UI/dL ($N = 208$, essendo stati omessi dall'analisi quattro recuperi perchè i valori erano al di fuori dell'intervallo di riferimento). L'alta variabilità è dovuta all'ampio range dei reali dosaggi somministrati, da 13,8 a 103,2 UI/kg (media \pm DS di $36,0 \pm 16,2$ e mediana di 30,2 UI/kg). Tenendo conto dei dosaggi variabili, è stato calcolato il rapporto fra recupero reale e predetto che è risultato pari ad una media del $1,0 \pm 0,3$.

Un totale di 68 studi sul recupero è stato eseguito quando i pazienti ricevevano successive infusioni per il trattamento continuato di episodi emorragici preesistenti. Il reale livello di recupero del FVIII è stato corretto per il livello di FVIII preinfusione. Il reale recupero medio \pm DS è risultato $88,6 \pm 38,2$ UI/dL ($N = 66$, con due recuperi omessi dall'analisi perchè i valori erano al di fuori dell'intervallo di riferimento). Nuovamente l'ampio range delle dosi realmente somministrate, da 18,5 a 85,7 UI/kg (media \pm DS di $38,6 \pm 15,9$ e mediana di 32,1 UI/kg) ha avuto come risultato una sostanziale variazione dei livelli di recupero osservati. Il rapporto medio \pm DS fra recupero reale e predetto è stato di $1,0 \pm 0,3$ con una mediana di 1,0.

Un totale di 214 studi sul recupero è stato eseguito quando i pazienti erano stabilizzati con un recupero reale medio di $71,6 \pm 29,7$ UI/dL ($N = 209$, con cinque recuperi omessi dall'analisi perchè i valori erano al di fuori dell'intervallo di riferimento). I dosaggi somministrati variavano da 10,4 a 68,1 UI/kg (media \pm DS di $38,0 \pm 12,7$ e mediana di 36,1 UI/kg). Il rapporto medio \pm DS fra recupero reale e predetto è stato di $1,0 \pm 0,3$.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Recombinante agisce come il Fattore VIII endogeno. Dosaggi varie volte superiori a quelli raccomandati nell'uomo per kg di peso corporeo non hanno mostrato effetti tossici in test su animali da laboratorio. Recombinate è stato saggiato per la mutagenicità sia *in vitro* a dosaggi notevolmente superiori al tasso plasmatico di AHF sia *in vivo* a dosi fino a 10 volte la dose massima suggerita per la clinica senza causare mutazioni inverse, aberrazioni cromosomiche, o un aumento dei micronuclei in eritrociti policromatici di midollo osseo.

Poiché l'esperienza clinica non fornisce alcuna evidenza di effetti cancerogeni e mutagenici, non è stato considerato necessario effettuare studi a lungo termine per valutare la potenziale cancerogenicità nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Albumina umana

Sodio cloruro

Istidina

Macrogol 3350

Calcio cloruro diidrato

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Si deve utilizzare esclusivamente il set di infusione contenuto nella confezione in quanto il trattamento può fallire a causa dell'assorbimento del fattore VIII della coagulazione umano alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni. Dopo la ricostituzione Recombinate non deve essere refrigerato e deve essere somministrato entro tre ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Entro il periodo di validità il medicinale può essere conservato fino a sei mesi a 15°C - 25°C prima dell'uso.

Non refrigerare nuovamente dopo conservazione a 15-25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene un flaconcino di polvere, un flaconcino con 10 ml di solvente (entrambi di vetro di tipo I con tappi di gomma) e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II) + una siringa sterile monouso in plastica + un miniset sterile per infusione + 2 batuffoli di cotone imbevuti di alcool + due cerotti.

In alternativa a BAXJECT II la confezione può contenere un dispositivo munito di ago per la ricostituzione comprendente un ago sterile a due vie (per trasferire il solvente nel flaconcino di Recombinate), un ago filtro sterile (per trasferire la soluzione ricostituita nella siringa).
Confezione da 1 unità.

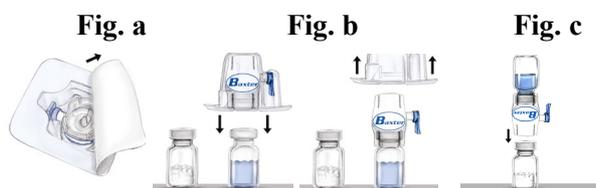
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il preparato deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione con l'acqua sterile per preparazioni iniettabili contenuta nella confezione. Si deve usare la siringa monouso in plastica inclusa nella confezione.

- Usare entro 3 ore dalla ricostituzione.
- Non refrigerare dopo ricostituzione.
- Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
- La soluzione deve apparire limpida o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o con depositi. Prima della somministrazione, i prodotti ricostituiti devono essere controllati visivamente per rilevare eventuali particelle o colorazione anomala.
- Non usare nel caso in cui il prodotto, il suo sistema sterile di barriera, o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.

Ricostituzione: Usare una tecnica asettica	
Ricostituzione con BAXJECT II	Ricostituzione con aghi
<p>8. Portare Recombinate (polvere) e l'Acqua sterile per Preparazioni Iniettabili (solvente) alla temperatura di 15°C-25°C.</p> <p>9. Rimuovere le capsule del flaconcino della polvere liofilizzata e del solvente.</p> <p>10. Disinfettare i tappi con batuffoli imbevuti di alcool. Porre i flaconcini su una superficie piana.</p> <p>11. Aprire la confezione del dispositivo BAXJECT II rimuovendo la copertura di carta evitando di toccare l'interno (Fig. a). Non rimuovere il dispositivo dalla confezione.</p> <p>12. Capovolgere la scatola, inserire il puntale in plastica trasparente attraverso il tappo del solvente. Afferrare il bordo della scatola e sfilarla liberando il BAXJECT II (Fig. b). Non rimuovere la capsula blu dal dispositivo BAXJECT II.</p> <p>13. Tenendo il BAXJECT II collegato al flaconcino del solvente capovolgere il sistema in modo che il flaconcino del solvente si trovi sulla parte superiore del dispositivo. Inserire il puntale in plastica bianco attraverso il tappo del Recombinate. Il solvente verrà aspirato nel flaconcino sottovuoto di Recombinate (Fig. c).</p> <p>14. Agitare delicatamente fino al discioglimento di tutto il materiale. Assicurarsi che Recombinate sia completamente disciolto, altrimenti la</p>	<p>7. Portare Recombinate (polvere) e l'Acqua sterile per Preparazioni Iniettabili (solvente) alla temperatura di 15°C-25°C.</p> <p>8. Rimuovere le capsule del flaconcino della polvere liofilizzata e del solvente.</p> <p>9. Disinfettare i tappi con batuffoli imbevuti di alcool. Porre i flaconcini su una superficie piana.</p> <p>10. Rimuovere la protezione da una estremità dell'ago a due vie ed inserire l'estremità esposta dell'ago nel tappo del flaconcino di solvente.</p> <p>11. Rimuovere la protezione dall'altra estremità dell'ago a due vie. Capovolgere il flaconcino del solvente su quello di Recombinate tenuto diritto, e inserire rapidamente la punta libera dell'ago nel centro del tappo del flaconcino di Recombinate. Il solvente fluirà nel flaconcino del liofilizzato per effetto del vuoto.</p> <p>12. Separare i due flaconcini rimuovendo l'ago dal tappo del flaconcino del solvente, successivamente rimuovere l'ago dal flaconcino di Recombinate. Agitare delicatamente fino al discioglimento di tutto il materiale. Assicurarsi che Recombinate sia completamente disciolto, altrimenti la sostanza attiva sarà rimossa dall'ago filtro.</p>

sostanza attiva non passerà attraverso il filtro del dispositivo.
Il prodotto si scioglie rapidamente (di solito in meno di 1 minuto)



Somministrazione: Usare una tecnica asettica

Si raccomanda di iniziare la somministrazione non oltre le tre ore dalla ricostituzione. Il prodotto ricostituito non deve essere refrigerato. Prima della somministrazione i prodotti per uso parenterale devono essere sottoposti a ispezione visiva per rilevare eventuali particelle o colorazioni anomale, se la soluzione ed il contenitore lo permettono. Per Recombinate è accettabile una colorazione da incolore a leggermente giallastra.

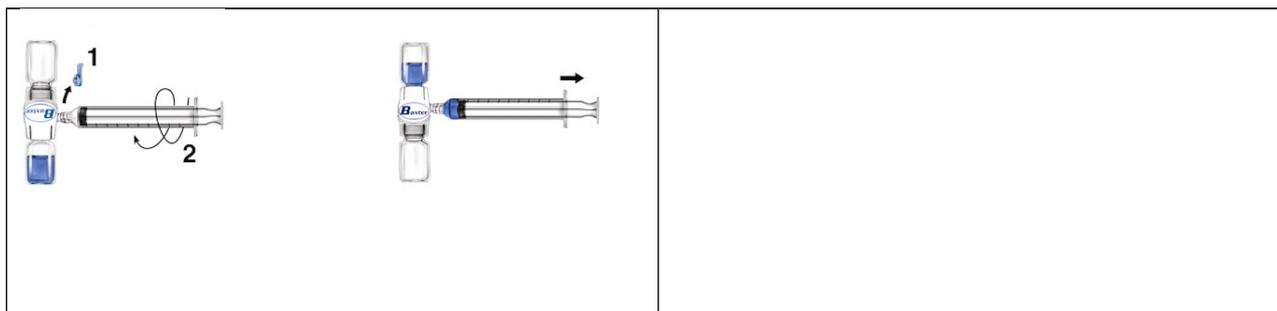
5. Rimuovere la capsula blu da BAXJECT II. **NON ASPIRARE ARIA NELLA SIRINGA.** Collegare la siringa a BAXJECT II (Fig. d).
6. Capovolgere il sistema (in modo che il flaconcino del concentrato si trovi nella parte superiore del dispositivo). Aspirare il concentrato nella siringa tirando lo stantuffo lentamente indietro (Fig. e).
7. Scollegare la siringa.
8. Collegare il set di somministrazione alla siringa. Iniettare per via endovenosa. Il preparato può essere somministrato fino ad una velocità di 10 ml al minuto. Prima e durante la somministrazione di Recombinate si devono controllare le pulsazioni del paziente. Nel caso si verificasse un aumento significativo, la diminuzione della velocità di infusione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno di norma cessare rapidamente la sintomatologia (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

Fig. d

Fig. e

Si raccomanda di iniziare la somministrazione non oltre le tre ore dalla ricostituzione. Il prodotto ricostituito non deve essere refrigerato. Prima della somministrazione i prodotti per uso parenterale devono essere sottoposti a ispezione visiva per rilevare eventuali particelle o colorazioni anomale, se la soluzione ed il contenitore lo permettono. Per Recombinate è accettabile una colorazione da incolore a leggermente giallastra.

6. Collegare l'ago filtro alla siringa monouso e tirare lo stantuffo indietro per fare entrare aria nella siringa.
7. Inserire l'ago filtro nel Recombinate ricostituito.
8. Iniettare aria nel flaconcino e successivamente aspirare il materiale ricostituito nella siringa.
9. Rimuovere ed eliminare l'ago filtro. Collegare il set di somministrazione alla siringa. Iniettare per via endovenosa. Il preparato può essere somministrato fino ad una velocità di 10 ml al minuto. Prima e durante la somministrazione di Recombinate si devono controllare le pulsazioni del paziente. Nel caso si verifici un aumento significativo, la diminuzione della velocità di infusione o la temporanea sospensione dell'iniezione fanno di norma cessare rapidamente la sintomatologia (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).
10. Per aspirare il contenuto di ciascun flaconcino di Recombinate ricostituito si deve usare un altro ago filtro non utilizzato.



7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BAXTER S.p.A. - Piazzale dell'Industria, 20
I-00144 - Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 028687010 – “250 U.I./10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere

+ 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione senza ago

AIC n° 028687022 - “500 U.I./10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere

+ 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione senza ago

AIC n° 028687034 - “1000 U.I./10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere

+ 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione senza ago

AIC n° 028687109 - “250 U.I./10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere

+ 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione con ago a doppia punta + ago filtro

AIC n° 028687111 - “500 U.I./10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere

+ 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione con ago a doppia punta + ago filtro

AIC n° 028687123 - “1000 U.I./10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 flaconcino polvere

+ 1 flaconcino solvente con dispositivo di ricostituzione con ago a doppia punta + ago filtro

11. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 Maggio 1993

17 Maggio 2010

12. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO