Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Recombinate 250 UI/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Recombinate 500 UI/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Recombinate 1000 UI/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
octocog alfa (fattore VIII ricombinante della coagulazione)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Recombinate e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Recombinate
3. Come usare Recombinate
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Recombinate
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Recombinate e a cosa serve

Recombinate appartiene ad un gruppo farmacoterapeutico denominato fattore VIII della coagulazione del sangue.
Recombinate viene usato in pazienti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) per:
- prevenzione di emorragie
- trattamento di emorragie (es. emorragie muscolari, orali, emorragie sul sito chirurgico)

Recombinate non contiene fattore di von Willebrand e pertanto non è indicato nella malattia di von Willebrand (un particolare disordine della coagulazione del sangue).

2. Cosa deve sapere prima di usare Recombinate

Non usi Recombinate
- Se è allergico a octocog alfa, alle proteine murine, bovine o di criceto o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

In caso di dubbi, si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni
In caso di reazioni allergiche:
- Esiste una rara possibilità di avere una reazione anafilattica (una reazione allergica grave e improvvisa) verso Recombinate. È necessario saper riconoscere i segni precoci di reazioni allergiche quali esantema, orticaria, pomfi, prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà respiratoria, dispnea, oppressione al petto, sensazione generale di malessere e vertigini. Questi sintomi possono costituire un segno precoce di shock anafilattico, le cui manifestazioni possono anche includere un'estrema sensazione di vertigine, perdita della coscienza ed estrema difficoltà a respirare.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- In caso di insorgenza di uno qualunque di questi sintomi, è necessario interrompere immediatamente l'infusione. Per i sintomi gravi, inclusa la difficoltà respiratoria e svenimenti (o sensazione di mancamento), è necessario un pronto trattamento di emergenza.

Quando è necessario eseguire il monitoraggio:
- Il medico può ritenere opportuno eseguire dei test per assicurare che la sua attuale dose sia sufficiente per raggiungere e mantenere adeguati livelli di fattore VIII. Questo è particolarmente importante in caso di interventi chirurgici maggiori.

In caso di emorragie persistenti:
- La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono che il trattamento agisca correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se Recombinate non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

Altri medicinali e Recombinate
Non sono state osservate interazioni sfavorevoli con altri medicinali.
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento
Non esistono esperienze circa l'uso di Recombinate durante la gravidanza o l'allattamento, dal momento che l'emofilia A è una condizione rara fra le donne. Pertanto, informi il medico in caso di gravidanza o di allattamento. Il medico deciderà se Recombinate può essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non sono stati riscontrati effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

Recombinate contiene sodio
Questo medicinale contiene 35 mg (1,5 mmol) di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni flaconcino da 250 UI, 500 UI e 1000 UI. Questo equivale all'1,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata di 2 g di sodio per un adulto. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

3. Come usare Recombinate

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni di un medico esperto nella cura di pazienti con emofilia A.

Dosaggio per la profilassi anti-emorragica
Nel caso in cui lei usi Recombinate per la prevenzione (profilassi) di emorragie, il medico calcolerà la dose per lei e gliela comunicherà. Il medico stabilirà la dose in base alle sue particolari esigenze. Normalmente la dose è di 20-40 UI di octocog alfa per chilogrammo di peso corporeo, somministrate a intervalli di 2 - 3 giorni. Tuttavia, in alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.
Nel caso in cui supponga che l'effetto di Recombinate sia insufficiente, è necessario che ne parli con il medico.

Dosaggio per il trattamento delle emorragie
Nel caso in cui lei usi Recombinate per il trattamento di episodi emorragici, il medico calcolerà la dose adattandola alle sue particolari esigenze per mezzo della seguente formula:

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

UI necessarie = peso corporeo (chilogrammo) x aumento desiderato di fattore VIII (% del normale) x 0,5

La seguente tabella fornisce una guida per i livelli minimi di fattore VIII nel sangue. Nel caso degli eventi emorragici elencati, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello riportato (in % del normale) durante il periodo corrispondente.
In certe circostanze possono essere necessarie quantità maggiori rispetto a quelle calcolate, soprattutto in caso di inibitore a basso titolo.

Grado dell'emorragia/Tipo di procedura chirurgica	**Picco di attività di AHF richiesta nel sangue dopo infusione (% del normale o UI/dL di plasma)**	**Frequenza delle infusioni**
Grado dell'emorragia		
Emartro allo stato iniziale o emorragia muscolare o orale	20 - 40	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
Emartro 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 o 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.

Uso nei bambini
Recombinate risulta idoneo per essere utilizzato sia negli adulti, sia nei bambini di tutte le età, inclusi i neonati. Le raccomandazioni sul dosaggio per il trattamento delle emorragie sopra menzionate sono le stesse per adulti e bambini. Per la profilassi delle emorragie (prevenzione), 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.

Monitoraggio eseguito dal medico
Il medico eseguirà adeguati test di laboratorio per assicurarsi che siano stati raggiunti adeguati livelli di fattore VIII. Questo è particolarmente importante in caso di interventi chirurgici maggiori.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti con inibitori del fattore VIII
Se il livello plasmatico di fattore VIII non raggiunge i livelli attesi, o se l'emorragia non è adeguatamente controllata a seguito dell'aumento della dose, si deve sospettare la presenza di inibitori del fattore VIII. La presenza di inibitori del fattore VIII verrà controllata dal medico.

In caso di avvenuto sviluppo di inibitori del fattore VIII, possono essere necessarie quantità maggiori di Recombinate per controllare un'emorragia. Se questa dose non è in grado di controllare l'emorragia, il medico può prendere in considerazione l'utilizzo di un altro prodotto. Non aumenti la dose totale di Recombinate per controllare l'emorragia senza aver prima consultato il medico.

Modo e via di somministrazione
Recombinate viene somministrato in vena (per via endovenosa) dopo aver preparato la soluzione con il solvente contenuto nella confezione:
- per iniezione da parte del medico o dell'infermiere
- per infusione da parte del medico o dell'infermiere

La velocità di somministrazione deve essere determinata sulla base del livello di benessere del paziente. Il preparato può essere somministrato fino ad una velocità massima di 10 ml al minuto.

Frequenza delle somministrazioni
Il medico deciderà e le comunicherà la frequenza delle somministrazioni di Recombinate, in base all'efficacia nel suo caso personale.

Durata del trattamento
In genere la terapia sostitutiva con Recombinate è un trattamento che dura tutta la vita.

Se usa più Recombinate di quanto deve
- Non sono stati riportati sintomi da sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante. In caso di dubbi, consulti il medico.

Se dimentica di usare Recombinate
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una singola dose.
- Proceda immediatamente con la successiva normale somministrazione e continui a intervalli regolari come consigliato dal medico.

Se interrompe il trattamento con Recombinate
Non interrompa l'uso di Recombinate senza aver consultato il medico a causa della possibile insorgenza di episodi emorragici a rischio per la vita.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante l'utilizzo di questo prodotto sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: nausea, vomito, dolore addominale, vampate, lieve affaticamento, vertigini, sensazione generale di malessere, cefalea, esantema cutaneo transitorio (rossore cutaneo), ematoma, reazioni sul sito di iniezione, sudorazione, brividi, tremori, febbre, dolore alle gambe, mani e piedi freddi, sensazione di formicolio alle mani o ai piedi, mal di gola, infezioni dell'orecchio, fallimento dei test sull'udito, epistassi e pallore.

Raramente sono stati riferiti eventi avversi da ipersensibilità inclusi: orticaria generalizzata e prurito (esantema cutaneo con prurito grave e formazione di pomfi), esantema, difficoltà respiratoria, tosse,

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dolore o senso di costrizione toracica, respiro sibilante, bassa pressione sanguigna (ipotensione), perdita di coscienza, rapido battito cardiaco, gravi reazioni da ipersensibilità che possono causare difficoltà a deglutire e/o respirare, gonfiore e arrossamento del volto e/o delle mani (anafilassi).

In caso di reazioni allergiche o anafilattiche è necessario interrompere immediatamente l'iniezione/infusione e contattare il medico.

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 paziente su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento con fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è non comune (meno di 1 paziente su 100). Se ciò accade il suo medicinale o quello di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potreste riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, contatti il medico immediatamente.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista, o all'infermiere.
Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Recombinate

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2℃ - 8℃).
- Non congelare.
- Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola.
  La data di scadenza è riportata sulla scatola dopo l'abbreviazione "Scad.".
  La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Durante il periodo di validità può conservare il prodotto a 15°C-25°C prima di usarlo per un massimo di sei mesi. Non lo ricollochi in frigorifero dopo conservazione a 15°C-25°C. Dopo la ricostituzione Recombinate deve essere somministrato a temperatura ambiente entro tre ore.

Conservazione dopo la ricostituzione
- Questo prodotto deve essere utilizzato una sola volta. Usare il prodotto entro tre ore dalla sua ricostituzione.
- Non refrigerare la soluzione dopo la ricostituzione.

Non utilizzi Recombinate se la soluzione presenta depositi o è torbida.
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Recombinate
- Il principio attivo è octocog alfa, fattore VIII della coagulazione ricombinante 50 UI/ml, 100 UI/ml o 200 UI/ml.
  Il prodotto si presenta in tre dosaggi: 250 UI, 500 UI o 1000 UI (Unità Internazionali) per flaconcino di principio attivo.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Gli altri componenti sono
  - **per la polvere**: albumina umana, sodio cloruro, istidina, macrogol 3350, calcio cloruro diidrato, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH).
  - **per il solvente**: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Recombinate e contenuto della confezione
Recombinate si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile ed è una polvere friabile di colore bianco o bianco sporco. Dopo ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di particelle estranee. Il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) è un liquido limpido ed incolore.

La confezione contiene un flaconcino da 250 UI o 500 UI o 1000 UI di polvere, un flaconcino di solvente da 5 ml, un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II), una siringa sterile in plastica monouso, un miniset sterile per infusione, 2 batuffoli di cotone imbevuti di alcol e 2 cerotti.

In alternativa a Baxject II può essere fornito un dispositivo per la ricostituzione con ago 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.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67, A-1221 Vienna

Rappresentante per l'Italia:
Takeda Italia S.p.A.
Tel. +39 06 502601

Produttore
Baxalta Belgium Manufacturing SA
Bd. René Branquart 80, B-7860 Lessines,
Belgio

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dell'Area Economica Europea con le seguenti denominazioni:

Belgio:	Recombinate 250 (500, 1000) UI/5 ml
	Recombinate 250 (500, 1000) UI/10 ml
Bulgaria	Recombinate 250 (500, 1000) IU/5 ml
Cipro:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Germania:	Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000
Grecia:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Lituania:	Recombinate 250 (500, 1000) IU/5 ml
Malta:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Paesi Bassi:	Recombinate 250 (500, 1000) IE/5 ml
	Recombinate 250 (500, 1000) IE/10 ml
Estonia:	Recombinate 250 (500, 1000) IU/5 ml
Irlanda:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Italia:	Recombinate 250 (500, 1000) UI/5 ml
	Recombinate 250 (500, 1000) UI/10 ml
Lettonia:	Recombinate 250 (500, 1000) UI/ 5 ml

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

✂----------

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Recombinate 250 UI/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Recombinate 500 UI/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Recombinate 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
Recombinate 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
Recombinate 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
Recombinate 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.
Recombinate 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:
Ciascun flaconcino contiene 35 mg (1,5 mmol) di 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere supervisionato da un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento
Nel corso del trattamento, si raccomanda una determinazione appropriata dei livelli di fattore VIII per stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. La risposta dei singoli pazienti al fattore VIII può variare, con conseguenti emivite e recuperi differenti. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o in sovrappeso. In particolare nel caso di interventi chirurgici maggiori è indispensabile un puntuale monitoraggio della terapia sostitutiva mediante analisi della coagulazione (attività del fattore VIII plasmatico).

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.

Trattamento al bisogno
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:

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

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

oppure

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Nel caso dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica dato (in <% del normale><UI/dL>) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere utilizzata come guida per la definizione del dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici:

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***
Emartro 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
Emartro 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (Recombinate) 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.

Profilassi
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 esere 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
Recombinate 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità
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 orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione ed anafilassi. In caso di insorgenza di una reazione allergica o anafilattica, si deve sospendere immediatamente l'iniezione o l'infusione. In caso di shock, deve essere attuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori
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 saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma persiste per tutta la vita nonostante si tratti di un rischio non comune.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari
Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare esistenti, la terapia sostitutiva con FVIII può incrementare il rischio cardiovascolare.

Complicanze correlate al catetere
Qualora sia necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD), deve essere tenuto in considerazione il rischio di complicanze correlate al CVAD incluse infezioni locali, batteriemia e trombosi in corrispondenza del sito del catetere.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Questo medicinale contiene 35 mg (1,5 mmol) di sodio per ogni flaconcino da 250 UI, 500 UI e 1000 UI, equivalente all'1,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

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.
La tabella presentata di seguito è stata stilata sulla base della classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC e Preferred Term).

La frequenza è stata valutata secondo i seguenti criteri: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (<1/10.000) 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	non comune (PTPs)[1] molto comune (PUPs)[1]	Inibizione 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 Respiro sibilante
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] La frequenza si basa su studi condotti con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTPs = pazienti trattati in precedenza, PUPs = pazienti non trattati in precedenza.

[2] Segni precoci di reazioni da ipersensibilità sono ad esempio orticaria, dispnea, tosse, senso di costrizione toracica, respiro sibilante, 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

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Recombinate. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

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).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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, all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse. .

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ 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.

Si segnala che il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) non è comparabile tra diversi concentrati di fattore e tra studi clinici diversi.

Popolazione pediatrica
Recombinate 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 0,86/1.000 infusioni, di cui nessuno grave o a rischio per la vita.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 ± 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 ± 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 ± 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 ± 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 ± 48,9%) è simile a quello dell'HemofilM (123,4 ± 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 ± DS di 70,0 ± 37,9 UI/dL (N = 208, essendo stati omessi dall'analisi quattro recuperi perché 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 ± DS di 36,0 ± 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 ± 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 ± DS è risultato 88,6 ± 38,2 UI/dL (N = 66, con due recuperi omessi dall'analisi perché 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 ± DS di 38,6 ± 15,9 e mediana di 32,1 UI/kg) ha avuto come risultato una sostanziale variazione dei livelli di recupero osservati. Il rapporto medio ± DS fra recupero reale e predetto è stato di 1,0 ± 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 ± 29,7 UI/dL (N = 209, con cinque recuperi omessi dall'analisi perché i valori erano al di fuori dell'intervallo di riferimento). I dosaggi somministrati variavano da 10,4 a 68,1 UI/kg (media ± DS di 38,0 ± 12,7 e mediana di 36,1 UI/kg). Il rapporto medio ± DS fra recupero reale e predetto è stato di 1,0 ± 0,3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Recombinate 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

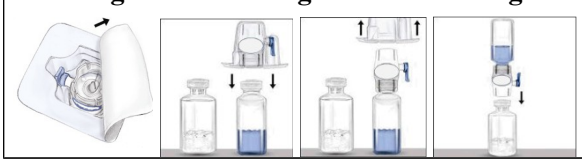
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

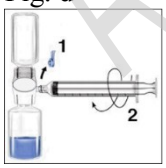
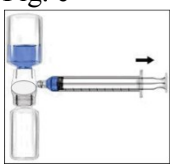
– Non usare nel caso in cui il prodotto, il suo sistema sterile di barriera, o il suo confezionamento siano danneggiati o mostrino qualsiasi segno di deterioramento.

<table>
<tr><th colspan="2">Ricostituzione: Usare una tecnica asettica</th></tr>
<tr><th>Ricostituzione con BAXJECT II</th><th>Ricostituzione con aghi</th></tr>
<tr><td>
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).
Fig. a Fig. b Fig. c

</td><td>
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.
</td></tr>
</table>

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67, A-1221 Vienna

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

AIC n° 028687046: "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° 028687073 "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° 028687059 "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° 028687085 "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° 028687061 "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° 028687097 "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

Data della prima autorizzazione: 23 ottobre 2013
Data del rinnovo dell'autorizzazione: 9 aprile 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Recombinate 250 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Recombinate 500 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Recombinate 1000 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Octocog alfa (fattore VIII ricombinante della coagulazione)

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Recombinate e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Recombinate
3. Come usare Recombinate
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Recombinate
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Recombinate e a cosa serve

Recombinate appartiene ad un gruppo farmacoterapeutico denominato fattore VIII della coagulazione del sangue.
Recombinate viene usato in pazienti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) per:
- prevenzione di emorragie
- trattamento di emorragie (es. emorragie muscolari, orali, emorragie sul sito chirurgico)

Recombinate non contiene fattore di von Willebrand e pertanto non è indicato nella malattia di von Willebrand (un particolare disordine della coagulazione del sangue).

2. Cosa deve sapere prima di usare Recombinate

Non usi Recombinate
- Se è allergico a octocog alfa, alle proteine murine, bovine o di criceto o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

In caso di dubbi, si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni
In caso di reazioni allergiche:
- Esiste una rara possibilità di avere una reazione anafilattica (una reazione allergica grave e improvvisa) verso Recombinate. È necessario saper riconoscere i segni precoci di reazioni allergiche quali esantema, orticaria, pomfi, prurito generalizzato, edema delle labbra e della lingua, difficoltà respiratoria, dispnea, oppressione al petto, sensazione generale di malessere e vertigini. Questi sintomi possono costituire un segno precoce di shock anafilattico, le cui manifestazioni possono anche includere un'estrema sensazione di vertigine, perdita della coscienza ed estrema difficoltà a respirare.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- In caso di insorgenza di uno qualunque di questi sintomi, è necessario interrompere immediatamente l'infusione. Per i sintomi gravi, inclusa la difficoltà respiratoria e svenimenti (o sensazione di mancamento), è necessario un pronto trattamento di emergenza.

Quando è necessario eseguire il monitoraggio:
- Il medico può ritenere opportuno eseguire dei test per assicurare che la sua attuale dose sia sufficiente per raggiungere e mantenere adeguati livelli di fattore VIII. Questo è particolarmente importante in caso di interventi chirurgici maggiori.

In caso di emorragie persistenti:
- La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se Recombinate non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

Altri medicinali e Recombinate
Non sono state osservate interazioni sfavorevoli con altri medicinali.
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento
Non esistono esperienze circa l'uso di Recombinate durante la gravidanza o l'allattamento, dal momento che l'emofilia A è una condizione rara fra le donne. Pertanto, informi il medico in caso di gravidanza o di allattamento. Il medico deciderà se Recombinate può essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non sono stati riscontrati effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

Recombinate contiene sodio
Questo medicinale contiene 35 mg (1,5 mmol) di sodio (componente principale del sale da cucina) per ogni flaconcino da 250 UI, 500 UI e 1000 UI. Questo equivale all'1,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata di 2 g di sodio per un adulto. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

3. Come usare Recombinate

Usi sempre Recombinate seguendo esattamente le istruzioni di un medico esperto nella cura di pazienti con emofilia A.

Dosaggio per la profilassi anti-emorragica
Nel caso in cui lei usi Recombinate per la prevenzione (profilassi) di emorragie, il medico calcolerà la dose per lei e gliela comunicherà. Il medico stabilirà la dose in base alle sue particolari esigenze. Normalmente la dose è di 20-40 UI di octocog alfa per chilogrammo di peso corporeo, somministrate a intervalli di 2 - 3 giorni. Tuttavia, in alcuni casi, soprattutto per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.
Nel caso in cui supponga che l'effetto di Recombinate sia insufficiente, è necessario che ne parli con il medico.

Dosaggio per il trattamento delle emorragie
Nel caso in cui lei usi Recombinate per il trattamento di episodi emorragici, il medico calcolerà la dose adattandola alle sue particolari esigenze per mezzo della seguente formula:

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

UI necessarie = peso corporeo (chilogrammo) x aumento desiderato di fattore VIII (% del normale) x 0,5

La seguente tabella fornisce una guida per i livelli minimi di fattore VIII nel sangue. Nel caso degli eventi emorragici elencati, l'attività di fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello riportato (in % del normale) durante il periodo corrispondente.
In certe circostanze possono essere necessarie quantità maggiori rispetto a quelle calcolate, soprattutto in caso di inibitore a basso titolo.

Grado dell'emorragia/Tipo di procedura chirurgica	**Picco di attività di AHF richiesta nel sangue dopo infusione (% del normale o UI/dL di plasma)**	**Frequenza delle infusioni**
Grado dell'emorragia		
Emartro allo stato iniziale; emorragia muscolare o orale	20 - 40	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
Emartro 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 o 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.

Uso nei bambini
Recombinate risulta idoneo per essere utilizzato sia negli adulti, sia nei bambini di tutte le età, inclusi i neonati. Le raccomandazioni sul dosaggio per il trattamento delle emorragie sopra menzionate sono le stesse per adulti e bambini. Per la profilassi delle emorragie (prevenzione), 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.

Monitoraggio eseguito dal medico
Il medico eseguirà adeguati test di laboratorio per assicurarsi che siano stati raggiunti adeguati livelli di fattore VIII. Questo è particolarmente importante in caso di interventi chirurgici maggiori.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti con inibitori del fattore VIII
Se il livello plasmatico di fattore VIII non raggiunge i livelli desiderati, o se l'emorragia non è adeguatamente controllata a seguito dell'aumento della dose, si deve sospettare la presenza di inibitori del fattore VIII. La presenza di inibitori del fattore VIII verrà controllata dal medico.

In caso di avvenuto sviluppo di inibitori del fattore VIII, possono essere necessarie quantità maggiori di Recombinate per controllare un'emorragia. Se questa dose non è in grado di controllare l'emorragia, il medico può prendere in considerazione l'utilizzo di un altro prodotto. Non aumenti la dose totale di Recombinate per controllare l'emorragia senza aver prima consultato il medico.

Modo e via di somministrazione
Recombinate viene somministrato in vena (per via endovenosa) dopo aver preparato la soluzione con il solvente contenuto nella confezione:
- per iniezione da parte del medico o dell'infermiere
- per infusione da parte del medico o dell'infermiere.

La velocità di somministrazione deve essere determinata sulla base del livello di benessere del paziente. Il preparato può essere somministrato fino ad una velocità massima di 10 ml al minuto.

Frequenza delle somministrazioni
Il medico deciderà e le comunicherà la frequenza delle somministrazioni di Recombinate, in base all'efficacia nel suo caso personale.

Durata del trattamento
In genere la terapia sostitutiva con Recombinate è un trattamento che dura tutta la vita.

Se usa più Recombinate di quanto deve
- Non sono stati riportati sintomi da sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante. In caso di dubbi, consulti il medico.

Se dimentica di usare Recombinate
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una singola dose.
- Proceda immediatamente con la successiva normale somministrazione e continui a intervalli regolari come consigliato dal medico.

Se interrompe il trattamento con Recombinate
Non interrompa l'uso di Recombinate senza aver consultato il medico a causa della possibile insorgenza di episodi emorragici a rischio per la vita.
Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante l'utilizzo di questo prodotto sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: nausea, vomito, dolore addominale, vampate, lieve affaticamento, vertigini, sensazione generale di malessere, cefalea, esantema cutaneo transitorio (rossore cutaneo), ematoma, reazioni sul sito di iniezione, sudorazione, brividi, tremori, febbre, dolore alle gambe, mani e piedi freddi, sensazione di formicolio alle mani e ai piedi, mal di gola, infezioni dell'orecchio, fallimento dei test sull'udito, epistassi e pallore.

Raramente sono stati riferiti eventi avversi da ipersensibilità inclusi: orticaria generalizzata e prurito (esantema cutaneo con prurito grave e formazione di pomfi), esantema, difficoltà respiratoria, tosse, dolore o senso di costrizione toracica, respiro sibilante, bassa pressione sanguigna (ipotensione),

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

perdita di coscienza, rapido battito cardiaco, gravi reazioni da ipersensibilità che possono causare difficoltà a deglutire e/o respirare, gonfiore e arrossamento del volto e/o delle mani (anafilassi).

In caso di reazioni allergiche o anafilattiche è necessario interrompere immediatamente l'iniezione/infusione e contattare il medico.

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 paziente su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è non comune (meno di 1 paziente su 100). Se ciò accade il suo medicinale o quello di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potreste riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, contatti il medico immediatamente.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, all'indirizzo:
https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Recombinate

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2℃ - 8℃).
- Non congelare.
- Conservare nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza è riportata sulla scatola dopo l'abbreviazione "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Durante il periodo di validità può conservare il prodotto a 15°C-25°C prima di usarlo per un massimo di sei mesi. Non lo ricollochi in frigorifero dopo conservazione a 15°C-25°C. Dopo la ricostituzione Recombinate deve essere somministrato a temperatura ambiente entro tre ore.

Conservazione dopo la ricostituzione
- Questo prodotto deve essere utilizzato una sola volta. Usare il prodotto entro tre ore dalla sua ricostituzione.
- Non refrigerare la soluzione dopo la ricostituzione.

Non utilizzi Recombinate se la soluzione presenta depositi o è torbida.
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Recombinate
- Il principio attivo è octocog alfa, fattore VIII della coagulazione ricombinante 25 UI/ml, 50 UI/ml o 100 UI/ml.
  Il prodotto si presenta in tre dosaggi: 250 UI, 500 UI o 1000 UI (Unità Internazionali) per flaconcino di principio attivo.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Gli altri componenti sono
  - **per la polvere**: albumina umana, sodio cloruro, istidina, macrogol 3350, calcio cloruro diidrato, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH) e sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH).
  - **Per il solvente**: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Recombinate e contenuto della confezione
Recombinate si presenta come polvere e solvente per soluzione iniettabile ed è una polvere friabile di colore bianco o bianco sporco. Dopo ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di particelle estranee. Il solvente (acqua sterile per preparazioni iniettabili) è un liquido limpido ed incolore.

La confezione contiene un flaconcino da 250 UI o 500 UI o 1000 UI di polvere, un flaconcino di solvente da 10 ml, un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II), una siringa sterile in plastica monouso, un miniset sterile per infusione, 2 batuffoli di cotone imbevuti di alcol e 2 cerotti.

In alternativa a Baxject II può essere fornito un dispositivo per la ricostituzione con ago 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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67, A-1221 Vienna

Rappresentante per l'Italia:
Takeda Italia S.p.A.
Tel. +39 06 502601

Produttore
Baxalta Belgium Manufacturing SA
Bd. René Branquart 80, B-7860 Lessines,
Belgio

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dell'Area Economica Europea con le seguenti denominazioni:

Belgio:	Recombinate 250 (500, 1000) UI/10 ml
	Recombinate 250 (500, 1000) UI/5 ml
Bulgaria:	Recombinate 500 IU/5 ml
Cipro:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Estonia:	Recombinate 250 (500, 1000) IU/5 ml
Germania:	Recombinate Antihämophilie Factor (rekombinant) 1000
Grecia:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Lituania:	Recombinate 250 (500, 1000) IU/10 ml
Malta:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Paesi Bassi:	Recombinate 250 (500, 1000) IE/10 ml
	Recombinate 250 (500, 1000) IE/5 ml
Irlanda:	Recombinate 250 (500, 1000) IU
Italia:	Recombinate 250 (500, 1000) UI/10 ml
	Recombinate 250 (500, 1000) UI/5 mlLettonia: Recombinate 250 (500, 1000) UI/5 ml

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

✂----------

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Recombinate 250 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Recombinate 500 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
Recombinate 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
Recombinate 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
Recombinate 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
Recombinate 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.
Recombinate 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:
Ciascun flaconcino contiene 35 mg (1,5 mmol) di 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere supervisionato da un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento
Nel corso del trattamento, si raccomanda una determinazione appropriata dei livelli di fattore VIII per stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. La risposta dei singoli pazienti al fattore VIII può variare, con conseguenti emivite e recuperi differenti. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o in sovrappeso. In particolare nel caso di interventi chirurgici maggiori è indispensabile un puntuale monitoraggio della terapia sostitutiva mediante analisi della coagulazione (attività del fattore VIII plasmatico).

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.

Trattamento al bisogno
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:

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

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

oppure

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

Nel caso dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica dato (in <% del normale><UI/dL>) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere utilizzata come guida per la definizione del dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici:

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***
Emartro 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
Emartro 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (Recombinate) 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.

Profilassi
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
Recombinate 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità
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 orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione ed anafilassi. In caso di insorgenza di una reazione allergica o anafilattica, si deve sospendere immediatamente l'iniezione o l'infusione. In caso di shock, deve essere attuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori
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 saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma persiste per tutta la vita nonostante si tratti di un rischio non comune.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari
Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare esistenti, la terapia sostitutiva con FVIII può incrementare il rischio cardiovascolare.

Complicanze correlate al catetere
Qualora sia necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD), deve essere tenuto in considerazione il rischio di complicanze correlate al CVAD incluse infezioni locali, batteriemia e trombosi in corrispondenza del sito del catetere.

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

Questo medicinale contiene 35 mg (1,5 mmol) di sodio per ogni flaconcino da 250 UI, 500 UI e 1000 UI, equivalente all'1,8% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Bisogna tenerne conto in caso di pazienti sottoposti a dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.
La tabella presentata di seguito è stata stilata sulla base della classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC e Preferred Term).

La frequenza è stata valutata secondo i seguenti criteri: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (<1/10.000) 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	non comune (PTPs)[1] molto comune (PUPs)[1]	Inibizione 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 Respiro sibilante
Patologie gastrointestinali	non comune	Nausea
	non nota	Vomito Dolore addominale

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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] La frequenza si basa su studi condotti con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTPs = pazienti trattati in precedenza, PUPs = pazienti non trattati in precedenza.

[2] Segni precoci di reazioni da ipersensibilità sono ad esempio orticaria, dispnea, tosse, senso di costrizione toracica, respiro sibilante, 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

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Recombinate. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

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, all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ 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.

Si segnala che il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) non è comparabile tra diversi concentrati di fattore e tra studi clinici diversi.

Popolazione pediatrica
Recombinate 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 0,86/1.000 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 ± 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 ± 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 ± 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 ± 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 ± 48,9%) è simile a quello dell'HemofilM (123,4 ± 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 ± DS di 70,0 ± 37,9 UI/dL (N = 208, essendo stati omessi dall'analisi quattro recuperi perché 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 ± DS di 36,0 ± 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 ± 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 ± DS è risultato 88,6 ± 38,2 UI/dL (N = 66, con due recuperi omessi dall'analisi perché i valori erano al di fuori dell'intervallo di

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

riferimento). Nuovamente l'ampio range delle dosi realmente somministrate, da 18,5 a 85,7 UI/kg (media ± DS di 38,6 ± 15,9 e mediana di 32,1 UI/kg) ha avuto come risultato una sostanziale variazione dei livelli di recupero osservati. Il rapporto medio ± DS fra recupero reale e predetto è stato di 1,0 ± 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 ± 29,7 UI/dL (N = 209, con cinque recuperi omessi dall'analisi perché i valori erano al di fuori dell'intervallo di riferimento). I dosaggi somministrati variavano da 10,4 a 68,1 UI/kg (media ± DS di 38,0 ± 12,7 e mediana di 36,1 UI/kg). Il rapporto medio ± DS fra recupero reale e predetto è stato di 1,0 ± 0,3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Recombinate 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

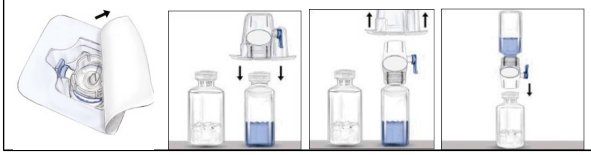
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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**
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	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

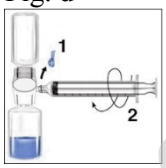
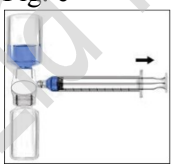
Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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) **Fig. a** **Fig. b** **Fig. c** 	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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 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. 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

Baxalta Innovations GmbH - Industriestrasse 67, A-1221 Vienna

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 maggio 1993
Data del rinnovo più recente: 17 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).