

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт

Октанеит 500/Octanate 500  
Октанеит 1 000/Octanate 1 000

### 2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: Coagulation factor VIII

Един флакон Octanate 500 съдържа 500 IU човешки Coagulation factor VIII. При разтваряне с 10 ml Water for injections продуктът съдържа приблизително 50 IU/ml Coagulation factor VIII.

Един флакон Octanate 1 000 съдържа 1 000 IU човешки Coagulation factor VIII. При разтваряне с 10 ml Water for injections продуктът съдържа приблизително 100 IU/ml Coagulation factor VIII.

Активността (IU) е определена чрез използване на Европейския фармакопееен хромогенен анализ. Специфичната активност на Octanate е  $\geq 100$  IU/mg белтък.

Продуктът съдържа  $\leq 60$  IU/ml (30 IU/ml) von Willebrand factor (VWF:RCo)

За помощни вещества, виж 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за инжекционен разтвор. Визуално продуктът представлява бял или бледо жълт прах или ронлива субстанция.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кървене при пациенти с:

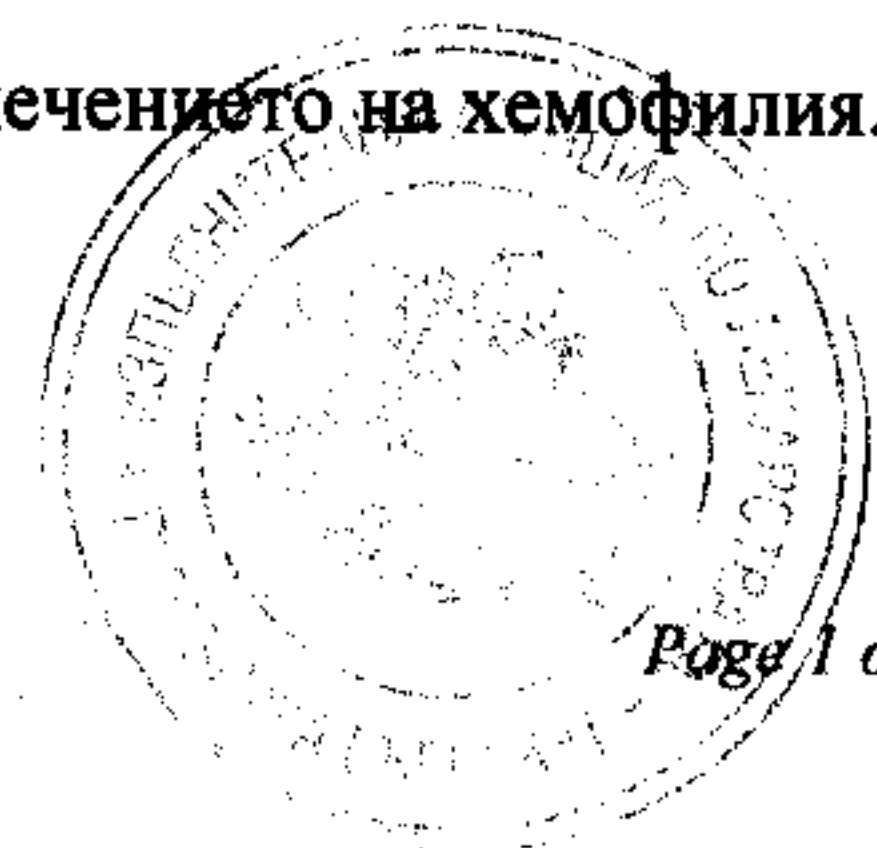
- хемофилия А (вроден дефицит на Coagulation factor VIII)
- придобит дефицит на Coagulation factor VIII
- хемофилия с антитела срещу Coagulation factor VIII (инхибитори; виж също 4.2 Дозировка)

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, с опит в лечението на хемофилия.

##### 4.2.1 Дозировка

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4790 / М. 05.2009
Одобрено:	30.04.2009



Дозата и продължителността на заместителната терапия зависи от степента на тежест на фактор VIII дефицита, от локализацията на кръвоизлива и степента на кървене, както и от клиничното състояние на болния.

Броят на прилаганите единици от фактор VIII се изразява в международни единици (IU) и съответства на съвременните WHO стандарти за продукти съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява като процент (съответно към нормалната човешка плазма) или в международни единици IU (съответно към международния стандарт за фактор VIII в плазмата). Една международна единица (IU) от активността на фактор VIII е еквивалентна на количеството от фактор VIII в един ml от нормална човешка плазма. Изчисляването на изискваната доза от фактор VIII се базира на емпиричния резултат, при който 1 IU от фактор VIII за kg телесно тегло повишава активността на плазмен фактор VIII с 1,5 до 2 % от нормалния. Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула:

**Изисквания брой единици = телесното тегло (kg)(IU/dl) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5**

Количество и честотата на прилагането трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност във всеки отделен случай.

В случай на последващи хеморагични инциденти, активността на фактор VIII не трябва да пада под нивото на дадена плазмена активност (в % от нормалната) за съответния период. Следващата таблица може да се използва като ориентировъчна при дозиране в епизодите на кървене и в хирургията:

Степен на кръвоизлива Тип на хирургична манипулация	Изискващо се ниво на фактор VIII	Честота (часове) и продължителност (дни) на терапията
<b>Хеморагии</b>		
Ранни хемартрози, мускулни кръвоизливи и кървене от устната кухина	20 - 40	Повтаряне на всеки 12-24 часа. Най-малко 1 ден, след като кръвоизливите проявяващи се с болка отшумят или се постигне пълно оздравяване
Големи кръвоизливи: Хемартрози, кръвоизливи в мускулите или хематоми	30-60	Повтаряне на инфузията всеки 12-24 часа за 3-4 дни или повече докато болката или остро нарушение в движението отшумят.
Кръвоизливи застрашаващи живота	60-100	Повтаряне на инфузията на всеки 8 до 24 часа до пълното излекуване.
<b>Хирургични манипулации</b>		
Малки, включително зъбни екстракции	30-60	Всеки 24 часа, най-малко 1 ден след пълното оздравяване
Големи	80-100 (пре и пост-оперативно)	Повтаряне на инфузията на всеки 8-24 часа до пълното заздравяване на раните, тогава терапия за най-малко 7 дни за поддържане на фактор VIII активността в диапазона 30-60%

По време на курса на лечение е препоръчително определянето на нивото на фактор VIII, което да служи като ориентир за определяне на дозата и честотата на приложение. В случаите на голяма хирургическа интервенция е необходимо прецизно следене на заместващата терапия чрез прилагане на коагулационен анализ (активност на плазмен фактор VIII). Пациентите могат да варират индивидуално в техния отговор към фактор VIII, достигайки различни нива на възстановяване *in vivo* и да демонстрират различен елиминационен полуживот.

За продължителна профилактика на кървене при пациенти с тежка хемофилия А, трябва да се прилагат дози от 20-40 IU/kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, особено при по-млади пациенти може да бъде необходими по-високи дози или по-кратки интервали.

Прилагането на Octanate при нелекувани пациенти не е проучвано чрез контролирани клинични прочвания. Развитието на антитела при тези пациенти трябва да се анализира с подходящи тестове (Bethesda test). Има недостатъчно данни за препоръчване на употребата на Octanate при нелекувани пациенти.

Пациентите трябва да се следят за развиването на инхибитори на фактор VIII. Ако очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII не се достигат или не може да се контролира кървенето с подходяща доза, опитът показва, че вероятно присъстват инхибитори на фактор VIII. При пациенти с високо ниво на инхибитори, лечението с фактор VIII може да бъде неефективно и трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности. Такива пациенти трябва да бъдат насочени за лечение от лекар с опит в лечението на хемофилия. Виж 4.4, специални предупреждения.

#### **4.2.2 Начин на приложение**

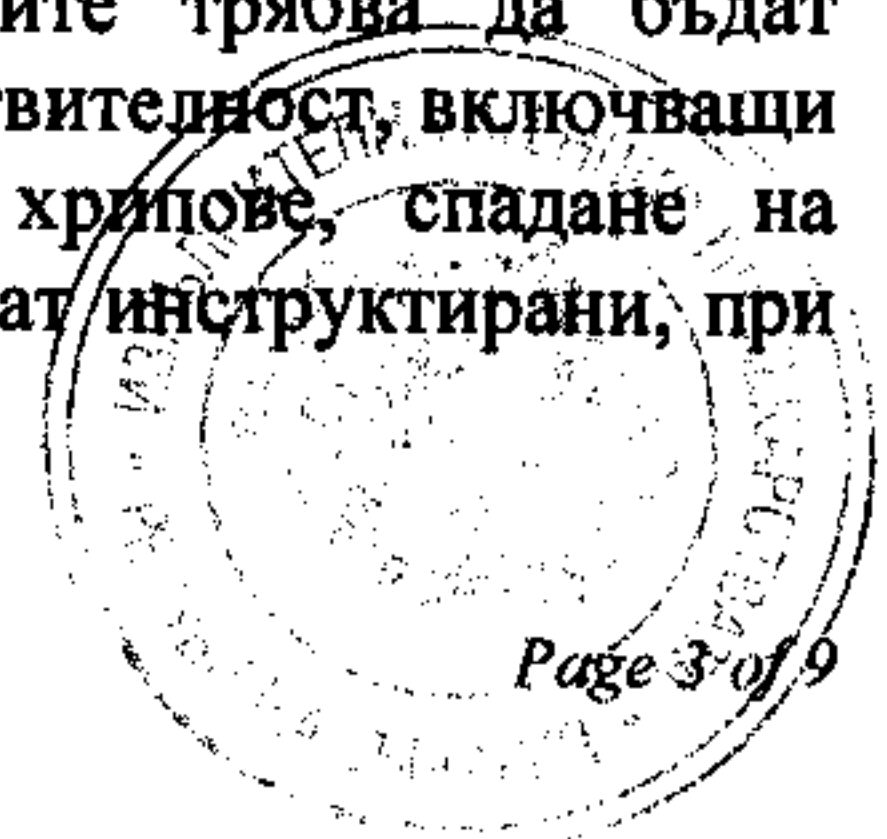
Разтварянето на продукта е описано в точка 6.6. След разтваряне продуктът се прилага интравенозно. Препоръчва се скоростта на приложение да не бъде по-висока от 2-3 ml/min.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.

#### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

- Като при всеки друг лекарствен продукт, съдържащ протеин за интравенозно приложение, са възможни алергични реакции. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните прояви на реакциите на свръхчувствителност, включващи обриви, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, спадане на кръвното налягане, анафилаксия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, при



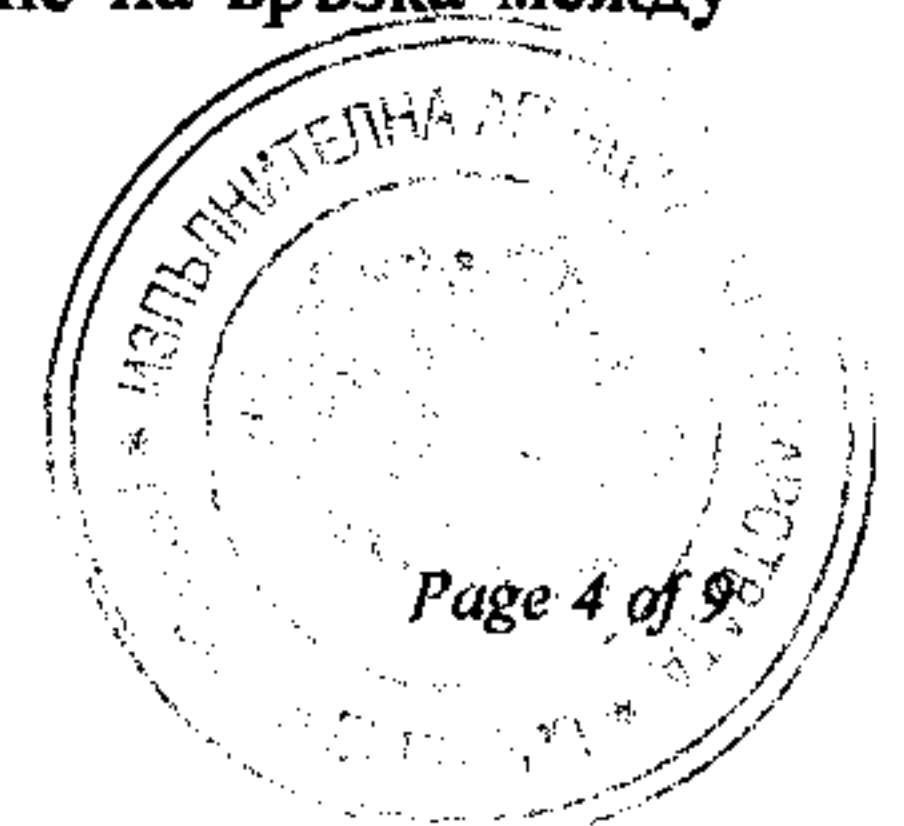
настъпване на тези симптоми, незабавно да прекратят инжектирането и да се свържат с техния лекар.

При случай на шок да се следват настоящите медицински стандарти за лечение на шок.

- В литературата има съобщения показващи връзка между наличието на инхибитори срещу фактор VIII и алергичните реакции. Поради това ако настъпят алергични реакции, пациентите трябва да бъдат изследвани за наличието на инхибитори. Пациентите с инхибитори срещу фактор VIII може би имат повишен риск за настъпване на анафилаксия (силна алергична реакция) при последващо лечение с фактор VIII. Следователно, първото приложение на фактор VIII трябва да бъде в съответствие с преценката на лекуващия лекар и да бъде под медицинско наблюдение с възможност за провеждане на подходящи мерки при евентуални алергични реакции.
- Формирането на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на пациенти с хемофилия А. Тези инхибитори обичайно са IgG имуноглобулини, насочени срещу фактор VIII прокоагулантната активност, която се определя в модифицирани Бетезда единици (BU) за ml от плазмата, чрез прилагането на модифициран метод. Рискът от развитието на инхибитори корелира с експозицията на антихемофилен фактор VIII, като този риск е най-голям през първите 20 дни от експозицията. Рядко инхибиторите могат да се развият след първите 100 дни от експозицията. Пациентите, лекувани с фактор VIII, трябва внимателно да се следят за развитието на инхибитори чрез подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Виж също 4.8. Нежелани лекарствени реакции.
- Стандартните мерки за профилактика на инфекции в резултат на употребата на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, изследвания на индивидуалните дарявания и плазмените пулове за специфични маркери за наличие на инфекциозни причинители и включване на ефективни производствени процеси за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, при прилагането на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, възможността от пренасяне на инфекциозни причинители не може да бъде изключена напълно. Това се отнася и също за неизвестни или новопоявили се вируси или други патогени.

Предприетите мерки се считат за ефективни за вируси с липидна обвивка като HIV, HBV and HCV, и за необвития вирус HAV. Мерките може би имат ограничено действие срещу необвити вируси, като парвовирус B19. Инфекцията с парвовирус B19 може да бъде опасна за бременни жени (фетална инфекция) и за индивиди с имунен дефицит или повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

- Подходящи ваксинации (хепатит А и В) трябва да се обсъдят при пациенти, получаващи редовно/повторно фактор VIII продукт, получен от човешка плазма.
- Препоръчително е, всеки път когато на пациента се прилага Octanate, името и партидният номер на продукта да се записват, с цел осигуряване на връзка между пациента и партидният номер на продукта.





**4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Няма известни взаимодействия на Coagulation factor VIII с други лекарства.

**4.6 Бременност и кърмене**

Проучвания за въздействието на Coagulation factor VIII върху репродуктивността при животни не са провеждани. Поради рядкото откриване на хемофилия А при жени, не е наличен опит при употребата на Coagulation factor VIII при бременни жени и кърмачки. Поради това, Coagulation factor VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене само ако е абсолютно индициран.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

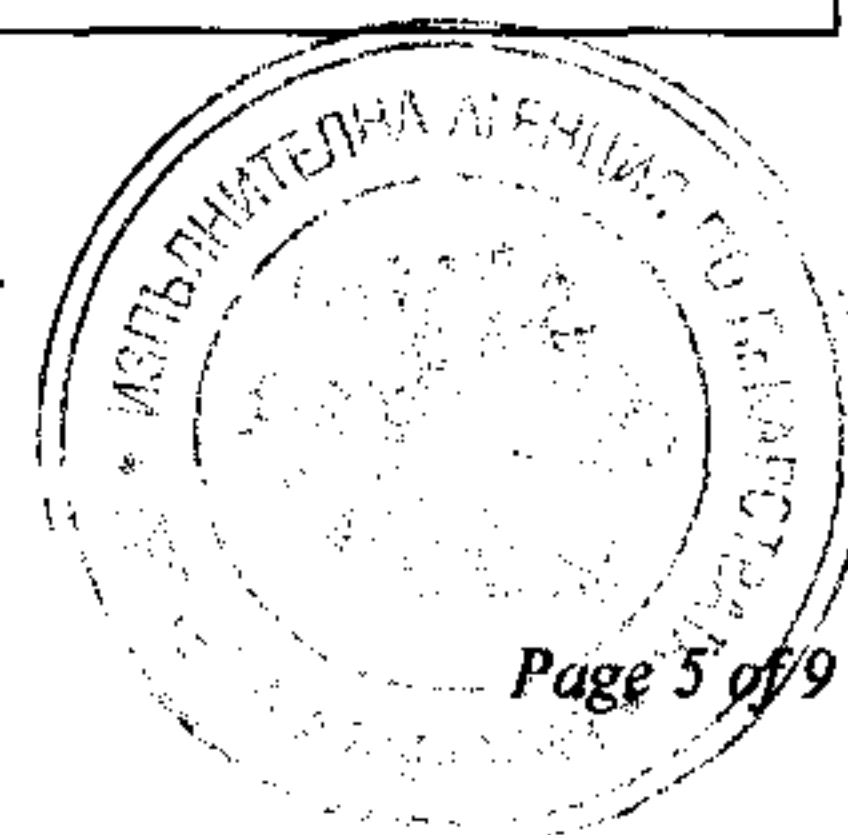
**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

- Свръхчувствителност или алергични реакции (които може да включват ангиоедем, парене и болезненост около инжекционното място, тръпки, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, обрив, понижаване на кръвното налягане, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, сърбеж, повръщане, хриптене) се наблюдават рядко и в някои случаи е възможно да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок).
- В редки случаи е наблюдавана треска.
- Пациенти с хемофилия А могат да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII. Ако тези инхибитори са налични, това ще се манифестира с недостатъчен клиничен отговор. В тези случаи се препоръчва осъществяването на контакт със специализиран център за лечение на хемофилия.

**Системно-органна класификация**

Система	Редки ( $>1/10\ 000$ , $<1/1\ 000$ )	Много редки ( $<1/10\ 000$ включително изолирани съобщения)
Нарушения на имунната система	Реакция на свръхчувствителност	Анафилактичен шок
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Треска	
Изследвания	Антитела срещу фактор VIII в кръвта	

- За информация относно вирусната безопасност виж точка 4.4



#### 4.9 Предозиране

Няма докладвани симптоми на предозиране с човешки коагулационен фактор VIII.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства.

Човешки коагулационен фактор VIII

АТС код: B02BD02

Фактор VIII/фактор von Willebrand комплексът съдържа две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand) с различни физиологични функции. Когато се приложи на болни от хемофилия, фактор VIII свързва фактора на von Willebrand в циркулацията на пациента.

Активираният фактор VIII (FVIIIa) действа като кофактор за активирането на фактор IX (FIXa), ускоряващ конверсията на фактор X до активиран фактор X (FXa). FXa превръща протромбина в тромбин. Тромбинът от своя страна превръща фибриногена във фибрин и съсирекът може да бъде формиран.

Хемофилия А е полово свързано наследствено заболяване на системата на кръвосъсирване, дължащо се на понижени нива на FVIII:C и води до профузни кръвоизливи в ставите, мускулите и вътрешните органи, както спонтанно, така и в резултат на инцидентна или хирургична травма. Чрез заместителна терапия плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин се постига временна корекция на дефицита и преодоляване на тенденцията за кървене.

При клинично проучване проведено при 15 пациенти на възраст под 6 години не са установени никакви специални изисквания за дозиране при деца.

#### 5.2 Фармакокинетични данни

Човешкият Coagulation factor VIII (от концентрата) е нормална съставка на човешката плазма и действа като ендогенния фактор VIII. След инжектиране на продукта, приблизително  $\frac{2}{3}$  до  $\frac{3}{4}$  от фактор VIII остава в циркулацията. Нивото активност на FVIII:C, достигнато в плазмата, трябва да бъде между 80-120% от очакваната фактор VIII активност.

Плазмената активност на фактор VIII намалява по двуфазно експоненциално разпадане. В началната фаза разпределението между интраваскуларното и другите пространства (телесните течности) е установен елиминационен полуживот в плазмата от 3 до 6 часа. В последващата бавна фаза елиминационният полуживот варира от 8 до 18 часа, средно 15 часа. Това съответства на биологичното време на елиминационен полуживот.

С Octanate при две фармакокинетични проучвания с 10 и с 14 пациента, са достигнати следните резултати:



	Възстановяване (% x IU-1 x kg)	AUC*погт (%xhxIU-1 x kg)	Елиминац. полуживот	MRT* (h)	Клирънс (ml x IU-1 x kg)
Проучване 1 n=10 Mean ± SD*	2,4 + 0,36	45,5 + 17,2	14,3 + 4,01	19,6+6,05	2,6 + 1,21
Проучване 2 n=14 Mean ± SD*	2,4 + 0,25	33,4 + 8,50	12,6 + 3,03	16,6+3,73	3,2 + 0,88

AUC\* - площ под кривата

MRT\* - средно време на присъствие

SD\* - стандартно отклонение

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Наличните токсикологични данни за tri-n-butylphosphate (TNBP) и polysorbate 80 (tween 80), солвентно/детергентните реагенти използвани ограничено при SD метода за вирусна инактивация по време на производството на Octanate, показват, че нежеланите реакции са малко вероятни при очакваната експозиция при хора.

Дори при дози, които много пъти надхвърлят препоръчаните човешки дози за kg телесно тегло, тези реагенти не са показали токсични ефекти при лабораторни животни. Не е бил наблюдаван мутагенен потенциал при някоя от тези субстанции.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид, глицин, натриев цитрат, калциев хлорид,  
Разтворител (вода за инжекции).

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Octanate не трябва да се смесва с други лекарства.

Трябва да се използват само включените в набора инжекционни/инфузионни изделия, защото може да настъпят нарушения в лечението като следствие на абсорбцията на фактор VIII по вътрешната повърхност на някои инжекционни/инфузионни системи.

### 6.3 Срок на годност

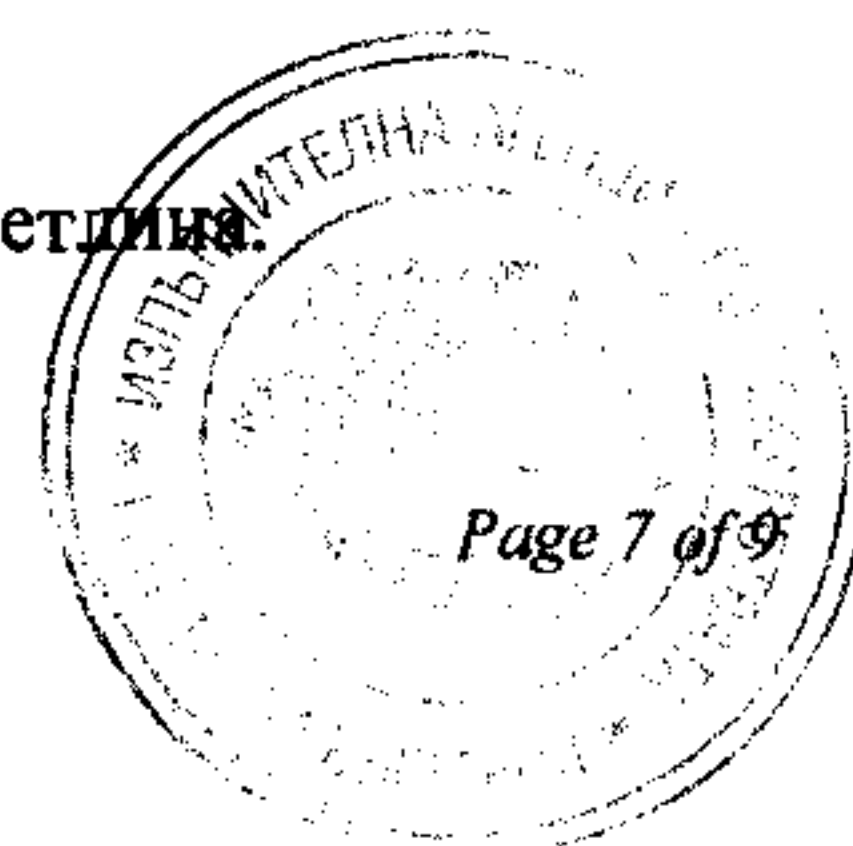
2 години.

Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно.

### 6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C.

Съхранявайте флаконите в картонената кутия с цел предпазване от светлина.



Да се съхранява на място недостъпно за деца.

Да не се замразява.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Octanate се предлага в комбинирана опаковка, състояща се от две картонени кутии, задържани заедно с целофанова лента.

Едната картонена кутия съдържа Octanate прах за инжекционен разтвор във флакон (стъкло от клас 1), затворен със запушалка (хлорбутилова гума) и запечатан с алуминиева обкатка.

Втората картонена кутия съдържа флакон от 10 ml (стъкло от клас 1), съдържащ разтворител вода за инжекции, затворен със запушалка (бромбутилова гума) и запечатан с алуминиева обкатка.

Опаковката съдържа следните медицински изделия:

- 1 спринцовка за еднократна употреба
- 1 двувърха игла
- 1 филтърна игла
- 1 игла тип „бътерфлай“
- 2 тампона напоени с алкохол

### 6.6 Инструкции за разтваряне и унищожаване

Прочетете всички инструкции и ги следвайте внимателно!

По време на процедурата, описана по-долу трябва да се съблюдава стерилността.

Инструкция за разтваряне

1. Затоплете разтворителя (Вода за инжекции) и концентрата в затворени флакони при стайна температура. Поддържайте тази температура при разтварянето. Ако използвате топла водна баня за затоплянето, постарайте се водата да не влиза в контакт с гумената запушалка или капсулата на флакона. Температурата на водната баня не трябва да надвишава 37°C.
2. Отстранете капачките от флакона с концентрат и флакона с разтворител и почистете гумената запушалка с тампона с алкохол.
3. Отстранете защитната капачка откъм късият край на двувърхата игла, като внимавате да не докосвате открития връх на иглата.  
След това прободете в центъра гумената запушалка на флакона с разтворител като насочите и поддържате вертикално иглата.  
За да изтеглите течността напълно от флакона с разтворител, иглата трябва да се въведе в гумената запушалка по пътя който прониква запушалката и е видим във флакона.
4. Отстранете защитната капачка от другия, дълъг край на двувърхата игла, като внимавате да не докосвате открития връх на иглата. Хванете флакона с разтворител обратно (с горната част насочена на долу) над изправения флакон с концентрат и бързо перфорирайте с иглата центъра на гумената капачка на флакона с концентрат. Вакуума във флакона с концентрат изтегля разтворителя.



5. Отстранете двувърхата игла заедно с празния флакон за разтворител от флакона с концентрат. Бавно завъртете флакона с концентрат до неговото пълно разтваряне. При стайна температура Octanate се разтваря бързо до бистър разтвор.

След разтваряне с приложеният разтворител Octanate се прилага интравенозно. Разтворът трябва да бъде бистър или леко опалесциращ. Не използвайте разтвора ако е мътен или в него има неразтворени частици. Разтвореният продукт трябва да се проверява визуално за частици или промяна на цвета преди приложение.

Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно и еднократно.

**Инструкция за инжектиране:**

Преди и по време на инжектирането на фактор VIII, пулсова честота на пациента трябва да се следи. Ако се установи чувствително повишаване на пулсовата честота трябва да се намали скоростта на инжектиране или да се прекрати приложението.

1. След разтваряне на концентрата по посоченият по-горе начин, отстранете защитната опаковка от филтърната игла и перфорирайте гумената капачка на флакона с концентрат.
2. Отстранете капачката на филтърната игла и прикачете спринцовката.
3. Обърнете флакона с прикачената спринцовка надолу, и изтеглете разтвора в спринцовката.
4. Дезинфекцирайте определеното инжекционна място с дезинфектиращ тампон.
5. Отстранете филтърната игла от спринцовката и прикачете инфузионната игла тип „бътерфлай“ към спринцовката.
6. Инжектирайте разтвора интравенозно с бавна скорост от 2-3 ml/min.

Пациенти използващи повече от един флакон Octanate могат да ползват същата инфузионна „бътерфлай“ игла и спринцовка, но филтърната игла е само за еднократна употреба. Винаги използвайте филтърната игла когато изтеглете разтвора в спринцовката. Неизползваният разтвор и използваните материали трябва да се изхвърлят съгласно регионалните изисквания.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Octapharma (IP) Ltd.

The Zenith Building 26 Spring Gardens  
Manchester M2 1AB, Великобритания

**8. Регистрационен номер**

Octanate 500 - 20020774

Octanate 1 000 – 20020775

**9. Дата на първо разрешение за употреба**

04.08.1998

**10. Дата на последна редакция на текста**

04.2009

