

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

ОСТАНАТЕ 250, 250 IU прах за инжекционен разтвор

ОСТАНАТЕ 500, 500 IU прах за инжекционен разтвор

ОСТАНАТЕ 1000, 1000 IU прах за инжекционен разтвор

Човешки коагулационен фактор VIII, лиофилизиран

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Лекарствено вещество: Човешки коагулационен фактор VIII

- ОСТАНАТЕ 250 съдържа 250 IU коагулационен фактор VIII. Той се разтваря с предложените 5ml вода за инжекции ( Ph. Eur. ), след което съдържанието в разтвора е приблизително 50IU/ml човешки коагулационен фактор VIII.
- ОСТАНАТЕ 500 съдържа 500 IU коагулационен фактор VIII. Той се разтваря с предложените 10ml вода за инжекции ( Ph. Eur. ), след което съдържанието в разтвора е приблизително 50IU/ml човешки коагулационен фактор VIII.
- ОСТАНАТЕ 1000 съдържа 1000 IU коагулационен фактор VIII. Той се разтваря с предложените 10ml вода за инжекции ( Ph. Eur. ), след което съдържанието в разтвора е приблизително 100IU/ml човешки коагулационен фактор VIII.

Тази активност /IU/ е определена чрез използване на Европейския фармакопееен хроматогенен анализ срещу WHO международен стандарт. Специфичната активност на Oktanate е  $\geq 50$  IU/mg белтък.

За помощните вещества, виж 6.1.

**3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Oktanate се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор. След разтваряне с предложения разтворител, Oktanate се прилага интравенозно.



## 4. КЛИНИЧЕСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1. Терапевтични индикации

За лечение и профилактика на кървенето при пациенти с:

- Хемофилия А / вроден дефицит на фактор VIII/.
- Придобит дефицит към фактор VIII.
- Хемофилия с антитела срещу фактор VIII / инхибитори; виж 4.2.1 Дозиране /.

### 4.2.1. Дозиране и метод на прилагане

Лечението с Octanate трябва да започне под наблюдението на лекар, с опит в лечението на хемофилия. Дозата и продължителността на заместителната терапия, зависи от степента на тежест на фактор VIII дефицит, от локализацията на кръвоизлива и степен на кървене, както и от клиничното състояние на болния.

Количеството на прилаганите единици от фактор VIII се изразява в IU/ME – международни единици и съответстват на съвременните WHO стандарти за фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазма се изразява като процент / съответно към нормалната човешка плазма / или в международни единици IU/ME / съответно към международния стандарт за фактор VIII в плазма/.

Една международна единица / IU/ME/ 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 1.5-2 % от нормалния. Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула:

**Изиск. единици = телес. тегло /kg/ x желано повиш. Ф. VIII%/ x 0,5**

Предписаното количество и честотата на прилагането на Octanate трябва винаги да бъде съобразено с клиничната ефективност във всеки отделен случай.

При последващо кървене, 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 ориентировачна при дозиране в епизодите на кървене и в хирургията:



Вид и степен на кръвоизлива.	Необходимо ниво на Фактор VIII/%/	Честота/часове/ и продължителност/дни/ на терапията
<b>Вид на хирургически процедури</b>		

#### Хеморагии

Ранна хемартроза, мускулно и орално кървене	20-40	На всеки 12-24 часа, поне 1 ден до изчезване на симптомите/отзвучаване или намаляване на болката/
---	-------	---

По-обширни хемартрози, мускулни хематоми	30-60	На всеки 12-24 часа за 3-4 дни или повече, до изчезване на симптомите.
--	-------	--

Животозастрашаващо кървене като лицево-челюстна хирур. кървене от гърлото и тежки коремни кръвоизливи	60-100	Повтаряне на инфузията на всеки 8-24 часа до постигане на резултат от лечението.
---	--------	--

#### Хирургия

Малка, вкл. зъбни екстракции	30-60	Всеки 24 часа, най-малко за 1 ден.
Големи оперативни интервенции	80-100	Повтаряне на инфузията на всеки 8-24 часа до оздравяване на оператив. рана, следва терапия за 7 дни за поддържане на активност на ФVIII между 30% до 60%

При някои обстоятелства може да се изисква по-голямо количество от изчисленото, особено за начална доза.

В случаите на голяма хирургическа интервенция е необходимо прецизно наблюдение 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 полуживот.

За продължителна профилактика при пациентите с тежка хемофилия А, за дълъг период срещу кървенето, следва да се



прилагат дози от 20 до 60 IU от Фактор VIII на kg телесно тегло, на интервал от 2 до 3 дни. В някои случаи, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-високи дози или по-къси интервали.

Няма достатъчно данни за използването на Octanate при деца под 6-годишна възраст!

Пациентите трябва да се наблюдават за развиването на инхибитори на Фактор VIII. Ако очакваните нива на Фактор VIII не се достигат или не може да се контролира кръвенето с подходящата доза, то опитът показва че вероятно присъстват инхибитори на Фактор VIII. Ако инхибиторите присъстват на нива по-ниски от 10 Бетезда единици /BU/ за ml, то приложението на допълнителен коагулационен фактор VIII може да неутрализира инхибиторите. При пациенти с титър на инхибиторите над 10 BU/ml или със силен анамнестичен отговор, трябва да се имат в съображение използването на /активиран /протромбинов комплекс концентрат /PCC/ или рекомбинантен активиран фактор VII /rFVIIa/. Това лечение би трябвало да се препоръча от лекар с опит в лечението на пациенти с хемофилия. Виж 4.4, специални предупреждения....

#### 4.2.2. Начин на приложение

Разтвореният препарат се инжектира интравенозно, бавно. Препоръчва се скоростта на приложението да не е по-висока от 2-3 ml/min.

#### 4.3. Контраиндикации

Свръхчувствителност към активната субстанция или към някое от помощните вещества.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки

- Както и при други белтъчни продукти за интравенозно приложение са възможни реакции на свръхчувствителност. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на алергични реакции включващи обрив, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, трудно дишане, понижено кръвно налягане и анафилаксия. Ако са налице тези симптоми, незабавно да спре инжектирането на препарата и да се направи консултация с лекар. В случай на шок да се прилагат съвременни медицински стандарти за лечение на шока.



- Когато се прилагат медицински продукти, получени от човешка кръв или плазма, не могат напълно да се изключат инфекциозни заболявания, дължащи се на преносими инфекциозни агенти. Отнася се за патогени с непознато естество.

Рискът от пренасяне на инфекциозни агенти обаче се намалява чрез:

1. Подбор на донорите чрез медицинско интервю и скрининг на донорите за / три много патогенни вируси/ HIV, HCV, HBV
2. Изследване на плазмения пул за HBsAg, anti- HCV, anti- HIV 1/2 и HCV геномен материал
3. Отстраняващи/инактивиращи процедури, включени в процеса на производство, които са валидирани чрез използването на моделни вируси и които се считат ефективни за HIV, HCV, HAV, HBV. Като стъпки за вирусна редукция, производственият процес на Octanate включва S/D/солвентно-детергентно/ третиране с TNBP/ Tween 80 и топлинна инактивация в крайния етап. Вирус инактивиращите/отстраняващи процедури могат да имат ограничен ефект спрямо вирусите без външна обвивка, като парвовирус B19. Този вирус може да причини сериозни реакции в бременни жени, които са серонегативни или при пациенти с дефицит на имунната система.

- Препоръчителна е подходяща ваксинация за пациенти, получаващи фактор VIII извлечен от плазма.
- Формирането на неутрализиращи антитела, инхибитори към фактор VIII, е познато усложнение при лечението на пациенти с хемофилия А. Тези инхибитори са имуноглобулини от клас IgG, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, и се изразяват в модифицирани Bethesda единици /BU/на ml плазма.

Рискът от развитието на инхибитори корелира с излагането на анти-хемофилен фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни от началото на лечението. Рядко инхибитори могат да се появят след първите 100 дни от началото на приема. Пациентите, третирани с човешки коагулатионен фактор VIII, трябва да бъдат внимателно проследявани за развитието на инхибиторни антитела чрез подходящо клинично наблюдение и лабораторен тест. Виж 4.8. Нежелани ефекти.



- Има съобщения в литературата , показващи съответствието между развитието на инхибитори към фактор VIII и алергичните реакции. Поради това, пациентите показващи наличие на алергични реакции трябва да бъдат изследвани за присъствието на инхибитори. Трябва да се отбележи, че пациенти с наличие на инхибитори към фактор VIII са с повишен риск към анафилаксия при последващо третиране с фактор VIII. Поради риска от алергични реакции към концентрати от фактор VIII според лекарските препоръки , началното приложение на фактор VIII трябва да става под медицинско наблюдение и при подходящи грижи за появата на алергични реакции.
- Използването на фактор VIII комплекс-концентрат е исторически свързано с развитието на тромбоемболични усложнения / рискът е по-голям при по-слабо пречистени препарати/. Използването на фактор VIII-съдържащи продукти може да е потенциална опасност за пациенти с признаци на фибринолиза и за пациенти с десиминирана вътресъдова коагулация. Поради съществуващ риск от тромбоемболични усложнения, трябва да се провежда клинично наблюдение за ранни признаци на тромботична и консумативна коагулопатия, като се започне с подходящо биологическо тестиране, особено когато продукта се прилага при пациенти с чернодробни увреждания , в постоперативен период, в новородени , при пациенти с риск от тромботични усложнения или с десиминирана вътресъдова коагулация. Във всички тези случаи трябва да се прецени ползата от лечението с OCTANATE спрямо риска от тези усложнения.
- В интерес на пациента се препоръчва , ако е възможно, всеки път , когато се прилага Octanate, да се регистрират името и номера на партидата..

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Не са известни взаимодействия на коагулационен фактор VIII с други лекарствени продукти. Въпреки това, не трябва да се комбинира препаратът с други лекарства по време на инжектиране.

#### 4.6. Употреба по време на бременност и кърмене

Няма проведени проучвания върху репродукцията и лактацията при животни с Octanate. Не е установена безвредността на Октаната при прилагане в бременни жени, поради което



приложението при бременни и кърмещи жени трябва да става само при ясни индикации.

#### 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, Oktanate да повлиява способността за шофиране или за работа с машини.

#### 4.8. Нежелани ефекти

- Свръхчувствителност или алергични реакции/ които могат да включат ангиоедем, зачервяване и парене на мястото на въвеждането, втрисане, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, спадане на кръвното налягане, сънливост, гадене, неспокойствие, тахикардия, напрежение в гърдите, хриптене, повръщане/ се наблюдават рядко и някои случаи могат да прогресират до тежка анафилаксия / вкл. шок/.
- В редки случаи се наблюдава температура.
- Пациенти с хемофилия А могат да развият антитела /инхибитори/ към FVIII. Същите инхибитори водят до недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи е препоръчително да се контактува със специализиран център по хемофилия. Ако пациентът не е предварително лекуван, трябва лекарят да анализира развитието на антитела с подходящ тест / Bethesda test / , защото при прилагането на Oktanate в нетретирани пациенти в контролиран клиничен опит не са установени антитела.
- За информация за вирусната безопасност виж 4.4 .

#### 4.9. Предозиране

Засега не са съобщени симптоми при предозиране с човешки коагулационен Фактор VIII.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармацевтична група: антихеморагици:  
коагулационен фактор VIII  
АТС –код: B02BD02



Фактор VIII / von Willebrand факторен комплекс се състои от две молекули ( FVIII и vWF) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на пациенти с хемофилия, фактор VIII се свързва с von Willebrand фактор в циркулацията на болните.

Активираният FVIII действа като кофактор за активирането на фактор IX, а той ускорява превръщането на фактор X до активен фактор X/ във фактор Xa/ . Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във фибрин и се формира тромб.

Хемофилия А е наследствено разстройство на коагулацията, дължащо се на понижени нива на фактор VIII:C и се изразява в профузни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, спонтанно или като резултат на случайна или хирургическа травма. При заместваща терапия плазмените нива на фактор VIII се повишават при възможност за временна корекция на дефицита на фактор VIII и корекция на тенденцията за кървене.

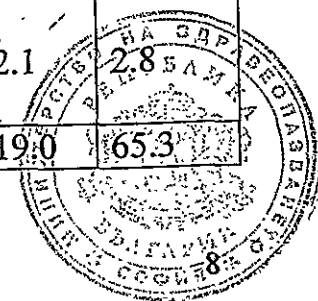
## 5.2. Фармакокинетични свойства

Човешкият плазмен коагулационен фактор VIII / от концентрат / е нормална съставка на човешката плазма и действа както и ендогенния фактор VIII. След инжектиране на продукта , приблизително 2/3 до 3/4 от фактор VIII остава в циркулацията. Нивото на активност на фактор VIII, достигнато в плазмата , трябва да бъде между 80% - 120% от предвидената активност на фактор VIII.

Активността на плазмения фактор VIII се понижава чрез двуфазов експоненциален разпад. В началната фаза разпределението на продукта вътресъдово и в другите телесни течности става с елиминиране от плазмата за 3 до 6 часа. В последващата, по-бавна фаза / която вероятно отразява консумацията на фактор VIII/ елиминирането варира от 8 до 20 часа, средно 12 часа. Това кореспондира с истинския биологичен полуживот на препарата.

При две фармакокинетични проучвания с 10 и с 14 пациента, с приложение на Octanate ,са достигнати следните резултати:

		Медиана	Средна	SD	Min	Max
Възстановяване (% x IU <sup>-1</sup> x kg)	Опит 1 n = 10	2.4	2.4	0.36	1.8	3.1
	Опит 2 n = 14	2.4	2.4	0.25	2.1	2.8
AUC* <sub>попн</sub>	Опит 1	45.9	45.5	17.2	19.0	65.3





(% x h x IU <sup>-1</sup> x kg)	п = 10 Опит 2 п = 14	34.0	33.4	8.50	19.5	50.2
Полуживот (h)	Опит 1 п = 10	15.1	14.3	4.01	7.7	19.1
	Опит 2 п = 14	12.4	12.6	3.03	7.2	17.7
MRT* (h)	Опит 1 п = 10	20.9	19.6	6.05	9.2	27.0
	Опит 2 п = 14	16.4	16.6	3.73	10.3	22.3
Освобождаване (ml x h <sup>-1</sup> x kg)	Опит 1 п = 10	2.2	2.6	1.21	1.5	5.3
	Опит 2 п = 14	2.9	3.2	0.88	2.0	5.1

AUC\* - област под кривата  
MRT\* - средно време на преживяване  
SD\* - стандартно отклонение

### 5.3. Предклинични данни за безвредност

Човешкият коагулационен фактор VIII / концентрат / е нормална съставка на човешката плазма и действа като ендогенен фактор VIII. Изпитването на единична доза от препарата за остра токсичност е неуместно, тъй като по-висока доза от него довежда до пренасищане.

Изследването с повторна доза за токсичност в животни е неприложимо, поради интерференцията на продукта с развитите антитела към хетероложния човешки белтък в него. Даже човешките дози, съответстващи на kg/телесно тегло и препоръчани за няколко приема, не показват токсичен ефект в лабораторни животни.

От проведените клинични опити няма и данни за туморогенен или мутагенен ефект на човешки фактор VIII, а експериментални проучвания, особено в хетероложни видове, не се смятат задължителни.

Извършени са токсикологични проучвания с двата реагента, Tri(n-butyl) phosphate и Polysorbate 80 (TNBP / Tween 80), използвани в S/D метод за вирусна инактивация по време на производството на Octanate. Даже човешките дози, съответстващи на kg/телесно тегло от тези реагенти и препоръчани за няколко приема, не показват токсичен ефект в лабораторни животни. Не са



наблюдавани и мутагенни ефекти при нито една от двете субстанции.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

1 флакон Octanate 250/500/1000 съдържа помощни вещества в следните количества:

Помощни в-ва	Octanate 250	Octanate 500	Octanate 1000
Натриев цитрат	14.7 mg	29.4 mg	29.4 mg
Натриев хлорид	33 mg	66 mg	66 mg
Калциев хлорид	0.7 mg	1.5 mg	1.5 mg
Глицин	45 mg	90 mg	90 mg
Общ белтък	5.5 mg	11 mg	22 mg

Octanate не съдържа антимикуробни и консервиращи агенти.

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Трябва да се използват само наличното в опаковката инжекционно устройство или одобрени инфузионни устройства, защото може да настъпи провал в лечението в резултат на адсорбция на човешки коагулационен фактор VIII върху вътрешната повърхност на някои инжекционни/инфузионни набори.

### 6.3. Срок на годност

OCTANATE® има срок на годност две /2 / години при съхранение на температура от +2°C до +8°C и защитен от светлина.

### 6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Съхранява се от +2°C до +8°C.

Да не се замразява.

Да е защитен от светлина.

Ако мястото в хладилника е ограничено, поставя се в хладилник само флакона с лекарствения продукт; опаковката с набора за инфузия и водата за инжекции могат да останат на стайна температура.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.



## 6.5. Вид и съдържание на опаковката

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

1 картон съдържа прах за инжекционен разтвор в етикетирани флакон 30 ml от стъкло от клас 1 /Ph. Eur./, затворен с запушалка от хлорбутилов каучук от клас 1 /Ph.Eur./ и запечатан с алуминиева обкатка.

1 картон съдържа вода за инжекции /Ph. Eur./5ml за Октанате 250, 10ml за Октанате 500 и за Октанате 1000. Тя се предоставя в етикетирани 10ml флакон от клас 1 /Ph. Eur./, затворен със запушалка от хлорбутилов каучук от клас 1 /Ph.Eur./ и запечатан с алуминиева обкатка.

Опаковката съдържа следните медицински изделия:

- 1 спринцовка за еднократна употреба
- 1 набор за разтваряне / трансферна игла/
- 1 инфузионно устройство
- 2 тампона с алкохол

## 6.6. Препоръки при употреба

### ОКТАНАТЕ –Инструкции за домашно лечение

**Моля, прочетете всички инструкции и ги следвайте внимателно!**

**По време на процедурата описана по-долу, трябва да се поддържа абсолютна стерилност!**

1. Затоплете разтворителя / вода за инжекции/ и концентрата в затворения флакон до стайна температура. Поддържайте тази температура по време на разтварянето. Ако използвате водна баня за затопляне, внимателно отстранете водата, била в контакт със запушалките или с гумените тапи на флаконите. Температурата на водната баня не трябва да превишава 37°C.
2. Отстранете запушалките на концентрата и на разтворителя и почистете гумените тапи с алкохолен тампон.
3. Отстранете защитното покритие от късия връх на двувърховата игла, като внимавате да не докоснете освободения връх на иглата.

След това продупчете центъра на гумената тапа на флакона с вода за инжекции, с вертикално поставена игла.

С цел да се изтегли течността напълно от флакона, иглата трябва да се въведе в гумената тапа по такъв начин, че да перфорира запушалката и да е видима във флакона.



4. Отстранете защитната обвивка от другия, дългия край на двувърховата игла, като внимавате да не докосвате освободения ѝ край. Дръжте флакона с вода обърнат надолу над вертикалния флакон с концентрат и бързо перфорирайте центъра на гумената запушалка на флакона с концентрат с иглата. Вакуумът вътре във флакона с концентрат засмуква водата.
5. Отстранете двувърховата игла, заедно с празния флакон с вода за инжекции, от флакона с концентрата. Бавно разклатете флакона с концентрата, докато напълно се разтвори. На стайна температура Октанате бързо се разтваря до прозрачна течност. Ако концентратът не се разтвори напълно или се формират агрегати, не използвайте препарата. Разтвореният продукт трябва да се използва незабавно и еднократно.

### Инструкции за инжектиране

Преди и по време на инжектиране на FVIII, като предпазна мярка, трябва да се измери пулсовата честота. Ако се установи значително ускорение на пулса, трябва да се намали скоростта или да се прекъсне приложението.

1. След като сте разтворили концентрата по начин, описан по-горе, отстранете защитната покривка на филтриращата игла и перфорирайте гумената запушалка на флакона с концентрата.
2. Отстранете предпазителя на филтърната игла и прикрепете спринцовката.
3. Обърнете флакона с прикрепената спринцовка надолу и издърпайте разтвора в спринцовката.
4. Дезинфекцирайте набелязаното за инжекция място с тампон с алкохол.
5. Отстранете филтриращата игла от спринцовката и вместо нея прикрепете Бътерфлай инфузионна игла.
6. Инжектирайте разтвора интравенозно с малка скорост, от 2-3 ml/min.

Ако са необходими повече от един флакон концентрат Октанате при едно третиране, може да се използва отново същата инфузионна игла и спринцовка. Филтриращата игла е за еднократна употреба. Винаги използвайте филтрираща игла, когато прехвърляте препарата в спринцовка.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли по подходящ начин.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ОСТАРНАРМА АГ.  
Адрес: Seidenstrasse 2, CH-8853 Lachen  
Страна: Switzerland

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА РАЗРЕШАВАНЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПРЕГЛЕД НА ТЕКСТА

Дата на последната актуализация на текста: Август 2000

