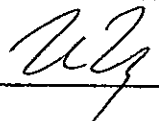


Кратка характеристика на продукта

1. Име на лекарствения продукт

Октанайн F

Octanine F

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12310/03.02.06г.	
№ 2/01.02.06 СКОТЕБИТ-В	

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество:

Human coagulation factor IX

Октанайн F 500 IU съдържа 500 IU Human coagulation factor IX и 50 IU хепарин съответстващо приблизително на 4 mg протеин. Съдържанието на флакона се разтваря с 5 ml Water for injections (Ph. Eur.) и полученият разтвор съдържа приблизително 100 IU Human coagulation factor IX/ml.

Октанайн F 1000 IU съдържа 1000 IU Human coagulation factor IX и 100 IU хепарин съответстващо приблизително на 8 mg протеин. Съдържанието на флакона се разтваря с 10 ml Water for injections (Ph. Eur.) и полученият разтвор съдържа приблизително 100 IU Human coagulation factor IX/ml

Специфичната активност на Октанайн F е приблизително 100 IU/mg протеин. Активността е определена по едностъпков хромогенен метод.

За помощни вещества виж т. 6.1

3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор

Прахът е бял или светло жълт и може да бъде организиран в лесно трошлива маса. След разтваряне с приложения разтворител Октанайн F се прилага интравенозно.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с Хемофилия В (вроден дефицит на Human coagulation factor IX)

4.2 Дозировка и начин на приложение

4.2.1 Дозировка

Лечението трябва да се провежда под наблюдение от лекар с опит в лечението на хемофилия. Дозировката и продължителността на заместителната терапия зависят от степента на дефицит на Human coagulation factor IX, локализацията и интензивността на кръвоизливите и клиничното състояние на пациента.



Броя на единиците коагулационен фактор IX се изразяват в Международни единици (IU), които са в съответствие с настоящия стандарт на Световната здравна организация за продукти съдържащи Human coagulation factor IX. Активността на коагулационния фактор IX в плазмата се изразява или като проценти (отнесено към нормална човешка плазма) или Международни единици (отнесено към международния стандарт за фактор IX в плазмата)

Една Международна единица фактор IX активност е еквивалентна на количеството фактор IX в 1 ml нормална човешка плазма. Изчислението на необходимата доза фактор IX се базира на емперичната находка, че 1 IU фактор IX на kg телесно тегло повишава активността на фактор IX в плазмата с 1% от нормалната активност. Така необходимата доза се определя като се използва следната формула:

Необходими единици = телесно тегло (kg) x желаното повишение на активността (%) x 1

Прилаганото количество и честотата на приложение винаги трябва да са ориентирани към клиничната ефективност при индивидуалният случай. Рядко се налага, продуктите съдържащи фактор IX, да се прилагат по-често от един път дневно.

При случай на последващи хеморагични епизоди, активността на фактор IX не трябва да пада по-ниско от определената плазмена активност на фактор IX в плазмата (в % от нормалната) за съответния период. Следващата таблица може да се използва като ориентир при дозиране в епизоди на кръвоизливи и хирургически манипулации:

Степен на кръвоизлива Тип на хирургична манипулация	Изискващо се ниво на фактор IX (%)	Честота (часове) и продължителност (дни) на терапията
Хеморагии		
Ранни хемартрози, мускулни кръвоизливи и кървене от венците	20 - 40	Повтаряне на всеки 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 24 часа за 3-4 дни или повече докато болката или остро нарушение в движението отшумят.
Кръвоизливи, застрашаващи живота, сериозни хирургични манипулации кръвоизливи в гръдния кош, значителни кръво-	60-100	Повтаряне на инфузията на всеки 8 до 24 часа, до пълното излекуване.



изливи в корема		
Хирургични манипулации		
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 IX активността в диапазона 30-60%

При определени условия може да се наложи прилагането на по-големи от изчислените количества, по-специално при първата доза.

При случаи на значителни хирургични интервенции е задължително провеждането на постоянен контрол на лечението чрез коагулационен анализ (активност на фактор IX в плазмата). Различните пациенти може да се отличават по техния отговор при прилагане на фактор IX, да проявяват различна степен на *in vivo* възстановяване и различно време полуживот на фактор IX. Поради това, по време на курса на лечение, трябва да се определя активността на фактор IX за уточняване на необходимата доза и честота на приложението.

За продължителна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка хемофилия B трябва да се прилагат дози от 20 до 30 IU фактор IX на kg телесно тегло два пъти седмично. Дозировката трябва да се съобразява с индивидуалния отговор на всеки пациент. В някои случаи, особено при по-млади пациенти, са необходими по-високи дози и по-кратки интервали на приложение.

Продуктът трябва да се прилага с внимание при деца под 6 годишна възраст поради ограниченият опит от прилагането на фактор IX при тях. Това също се налага при нелекувани до момента на прилагането пациенти, поради ограничения клиничен опит.

Пациентите трябва да се мониторират за развитието на антитела срещу фактор IX (инхибитори). Ако очакваните нива на активност на фактор IX в плазмата не са постигнати или кървенето не е овладяно с определената доза, трябва да се предприемат действия (Бетезда тест) за установяване наличието на инхибитори срещу фактор IX. Ако инхибиторите присъстват в нива под 10 Бетезда единици (BU) за *in vitro* допълнителното приложение на човешки коагулационен фактор IX може да неутрализира инхибиторите. При пациенти с нива на инхибиторите повече от 10 BU или с висок анамнестичен отговор, трябва да се обсъди приложението на активиран протромбин комплекс концентрат (PCC) или активиран фактор VII (rFVIIa). Тази терапия трябва да се провежда от лекари с



опит в лечението на болни хемофилия. Виж също точка 4.4 , специални предупреждения.

4.2.2 Начин на приложение

Начина на разтвяване е описан в точка 6.6. Октанайн F се инжектира интравенозно с бавна скорост. Не се препоръчва прилагането на повече от 2-3 ml на минута.

4.3 Противопоказания

Продуктът не трябва да се прилага при пациенти, свръхчувствителни към лекарственото вещество или някое от помощните вещества и при пациенти с настояща или предишна алергично детерминирана редукция на тромбоци (хепариново свързана тромбоцитопения тип II).

4.4 Специални предупреждения и специални указания за употреба

- Като при всеки друг лекарствен продукт, съдържащ белтък за интравенозно приложение, са възможни алергични реакции. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните прояви на реакциите на свръхчувствителност, включващи обриви, генерализирана уртикария, тежест в гърдите, хрипове, спадане на кръвното налягане, анафилаксия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, при настъпване на тези симптоми, да прекратят незабавно инжектирането и да се свържат с техния лекар.

При случай на шок да се следват медицинските стандарти за лечение на шок.

- При прилагането на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, не може да се изключат напълно инфекциозни заболявания причинени от пренасяне на инфекциозни агенти. Това се отнася и за причинители с неизвестна природа. Рискът от предаване на инфекциозни агенти се намалява чрез:
 - подбор на дарителите чрез медицински интервю и изследване на индивидуалните дарявания за трите най-патогенни вируси HIV, HCV и HBV;
 - изследване на плазмените пулове за HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1/2 и генетичен материал на HCV;
 - процеси на инактивация/отстраняване включващи производствени процеси валидирани чрез използване на вирусни модели определени като ефективни за HIV, HCV, HAV и HBV. Като стъпки за вирусна редукция, производствения процес на Октанайн F включва S/D третиране с TNBP/Tween 80 и нанофилтрация. Процедурите за вирусно инактивиране/отстраняване може би имат ограничено действие срещу необвити вируси, като парвовирус B19. Парвовирус B19



може да предизвика тежки реакции при бременни жени, които са серо-негативни или при пациенти с имунен дефицит;

- При пациенти получаващи получен от човешка плазма концентрат на фактор IX се препоръчва провеждането на подходящи ваксинации;
- Формирането на неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор IX е познато усложнение при лечението на болни от Хемофилия В. Тези инхибитори са имуноглобулини от клас IgG, насочени директно срещу фактор IX активността, и се определят количествено в модифицирани Бетезда единици (BU) за ml плазма.

Рискът от развитие на инхибитори корелира с предшестващата експозиция на съдържащи човешки коагулационен фактор IX продукти. Пациентите лекувани с човешки коагулационен фактор IX трябва внимателно да се мониторира за развитието на антитела чрез подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Виж също точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

- В научната литература има публикувани доклади, показващи връзка между установяването на инхибитори срещу фактор IX и алергичните реакции. Поради това пациенти проявили алергични реакции трябва да се изследват за наличието на инхибитори. Трябва да се отбележи, че пациенти с фактор IX инхибитори може би имат повишен риск от анафилаксия, последваща имунен конфликт с фактор IX. Поради риска от алергични реакции към фактор IX концентрат, първоначалното приложение на фактор IX трябва, да се провежда под медицинско наблюдение с възможност за провеждане на съответните мероприятия при евентуални алергични реакции.
- В миналото употребата на фактор IX комплекс концентрати е било асоциирано с развитие на тромбоемболични усложнения (рискът е по-висок при ниско пречистените продукти), употребата на фактор IX съдържащи продукти може да бъде потенциално опасна при пациенти с белези на фибринолиза и при пациенти с дисиминирана интравазална коагулопатия (DIC). Поради потенциалния риск от тромбоемболични усложнения, клиничното наблюдение за ранни белези на тромбоза и консумативна коагулопатия трябва да бъде предприета с подходящи биологични тестове, когато продукта се прилага при пациенти с чернодробни заболявания, постоперативно, при новородени или пациенти с риск от тромботични феномени или дисеминирана интравазална коагулопатия. При всяка от тези ситуации, ползата от прилагането на Октанайн F трябва да се съпостави с риска от тези усложнения.
- В интерес на пациента се препоръчва, когато е възможно, при приложение на Октанайн F да се регистрира името и партидният номер на продукта.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие



Няма известни взаимодействия на човешкия коагулационен фактор IX концентрат с други лекарствени продукти. Независимо от това Октанайн F не трябва да се смесва с други лекарства по време на инжектирането.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността на Октанайн F по време на бременност не е проучвана с контролирани клинични проучвания. Продуктът трябва да се прилага при бременност и кърмене само по абсолютни показания.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Свръхчувствителност или алергични реакции (които може да включват ангиоедем, остра болка и парене на мястото на инжектиране, тръпки, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, парестазии, хипотензия, сънливост, гадене, обърканост, тахикардия, тежест в гърдите, изтръпвания, повръщане, хриптене) се наблюдават рядко при пациенти лекувани с продукти съдържащи фактор IX. В някои случаи тези реакции прогресират до тежка анафилаксия и те се асоциират с развитието на фактор IX инхибитори. Ако подобни симптоми се установят, приложението на продукта трябва да се преустанови незабавно. Лечението зависи от естеството и тежестта на реакцията.
- Пациенти с хемофилия B може да развият антитела (инхибитори) срещу фактор IX. Тъй като прилагането на Октанайн F при нелекувани до момента пациенти не е било проучвано с клинични изпитвания, образуването на антитела при тези пациенти трябва да се анализира с подходящи методи (Бетезда тест). В такива случаи се препоръчва контакт със специализираните центрове за лечение на хемофилия.
- Нефротичен синдром е бил докладван след опит за индуциране на имунен толеранс при болни с хемофилия B с налични фактор IX инхибитори и анамнеза за алергични реакции.
- В редки случаи се наблюдава повишение на телесната температура.
- Има потенциален риск от тромбоемболични усложнения след прилагането на продукт, съдържащ нископречистен фактор IX. Прилагането на продукти съдържащи ниско пречистен фактор IX се асоциира с отделни случаи на миокарден инфаркт, дисеминирана интравазална коагулопатия, венозни тромбози и белодробна тромбемболия. Прилагането на високопречистени продукти като Октанайн F рядко се асоциират с подобни епизод.
- Поради съдържането на хепарин, неочаквано, в редки случаи може да се наблюдава алергично индуцирана редукция на тромбоцитите до под 100 000/ μ l или 50% от стойностите преди лечението. При пациенти които не са били свръхчувствителни към хепарин преди лечението, това



намаляване на броя на тромбоцитите може да се наблюдава 6-14 дни след началото на лечението. При пациенти с предшестваща лечението свръхчувствителност на хепарин, тази реакция може да настъпи няколко часа след приложението.

Такава тежка форма на редукция на тромбоцити може да се придружава, или да бъде резултат на артериални и венозни тромбози, тромбоемболизъм, тежки нарушения на съсирването (консумативна коагулопатия), кожни некрози на мястото на приложението, петехиални кръвоизливи, пурпура и петна по кожата. Ако настъпят специфични алергични реакции инжектирането с Октанайн F трябва да се преустанови незабавно. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не използват продукти съдържащи хепарин в бъдеще. Поради този рядко наблюдаван хепариново индуциран ефект върху тромбоцитите, броя на тромбоцитите в кръвта на пациента трябва стриктно да се мониторира, особено в началото на лечението.

За вирусната безопасност виж точка 4.4.

4.9 Предозиране

Няма докладвани симптоми на предозиране с човешки коагулационен фактор IX.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група. Антихеморагични лекарства: кръвен коагулационен фактор IX.

АТС код: B02BD04

Фактор IX е едноверижен гликопротеин с молекулна маса около 68 000 Далтона. Той е витамин К зависим коагулационен фактор който се синтезира в черния дроб. Фактор IX се активира от фактор XIa по вътрешният коагулационен път, и посредством фактор VII/тъканен фактор комплекса по вътрешния коагулационен път. Активираният фактор IX в комбинация с активираният фактор VIII активират фактор X. Това накрая предизвиква преобразуването на протромбина в тромбин, който от своя страна превръща фибриногена във фибрин и съсирека се сформира.

Хемофилия В е полово-свързано предаващо се, наследствено заболяване на коагулационната система, дължащо се на намалено ниво на фактор IX, което предизвиква профузни кръвоизливи от ставите, мускулите или вътрешните органи, както спонтанни така и в резултат на случайни или хирургични травми. Чрез заместителната терапия плазменото ниво на фактор IX се повишава и по този начин се създава възможност за временна корекция на дефицита на фактор IX, и корекция на склонността към кървене.

5.2 Фармакокинетични данни



При проведеното фармакокинетично проучване с Октанайн F при 13 пациента са получени следните резултати:

N=13	Медиана	Средно аритметично	Стандартно отклонение	Минимум	Максимум
Повишено възстановяване (IU x dl ⁻¹ x IU ⁻¹ x kg)	1,2	1,3	0,5	0,8	2,4
AUC* _{нормално} (IU x dl ⁻¹ x h x IU ⁻¹ x kg)	32,4	37,7	13,0	24,5	64,0
Време на полуживот (h)	27,8	29,1	5,2	22,0	36,8
Средно време на живот (h)	39,4	40,0	7,3	30,2	51,6
Клирънс (ml x h ⁻¹ x kg)	3,1	2,9	0,9	1,6	4,1

Увеличеното възстановяване е било изпитано при второ проучване. Мета анализът на всички оценки на възстановяването (n=19) показват възстановяване приблизително 1IU x dl⁻¹ x IU⁻¹ x kg

5.3 Преклинични данни за безопасност

Човешкият плазмен коагулационен фактор IX (от концентрата) е нормална съставка на човешката плазма и действа като ендогенния фактор IX.

S/D третиране

С цел инактивиране на липидно обвитите вируси, като HIV, HBV, HCV се прибавя смес от Polysorbate 80 (детергент) и Tri-n-butylphosphate (TNBP, разтворител) по време на производството на Октанайн F. Двата реагента се отстраняват от крайния продукт, оставяйки максимално количество от 5 µg TNBP/ml и 50 µg Polysorbate 80/ml. Токсикологичното изследване показва липса на критични ефекти предизвикани от остатъчните S/D следи, когато се следва препоръчаната дозировка.

Други съставки

Октанайн F съдържа дефинирано количество L-arginine, L-lysine, heparin и различни йони (натриеви, хлорни, цитратни). Токсикологичното тестване показва липса на критични ефекти предизвикани от тези съставки, когато се следва препоръчаната дозировка.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Heparin, Sodium chloride, Sodium citrate, Arginine hydrochloride, Lysine hydrochloride.



Октанайн F не съдържа антибактериални или консервиращи вещества.

6.2 Несъвместимости

Октанайн F не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Трябва да се използва само приложеният инжекционен/инфузионен комплект, защото може да настъпят нарушения в лечението, предизвикани от абсорбцията на човешкия коагуляционен фактор IX по вътрешната повърхност на някои инжекционни/инфузионни пособия.

6.3 Срок на годност

Октанайн F има срок на годност 2 години при съхранение на температура от 2 до 8 °C, защитен от светлина.

Срокът на годност е отпечатан на опаковката на продукта.

Веднъж разтворен продукта трябва да се използва незабавно.

6.4 Условия за съхранение

Да се съхранява при температура от 2 до 8 °C.

Да не се замразява.

Да се съхранява на място защитено от светлина.

Ако мястото в хладилника е ограничено, съхранявайте в хладилника само флакона с концентрат. Набора за приложение и флакона с разтворител може да се съхраняват при температура под 25 °C.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Октанайн F се предлага в комбинирана опаковка, състояща се от две картонени кутии, обвити заедно с целофан.

Едната кутия съдържа означен флакон от 30 ml съдържащ прах за инжекционен разтвор и произведен от стъкло тип 1 (Ph. Eur.) затворен с хлорбутилова гумена капачка тип 1 с алуминиева обкатка.

Другата кутия съдържа разтворител Water for injections (Ph. Eur.) 10 ml. Разтворителя се предлага в означен флакон от 10 ml произведен от стъкло тип 1 (Ph. Eur.) затворен с хлоро или бромбутилова гумена капачка тип 1 (Ph. Eur.) с алуминиева обкатка.

Опаковката също съдържа следните медицински пособия:

Спринцовка за еднократна употреба, набор за приложение (1 двувърха игла и 1 филтърна игла), игла "бътерфлай" и 2 тампона напоени с дезинфектиращ разтвор. Не всички опаковки са означени.



6.6 Инструкции за употреба

Инструкции за приложение при домашни условия

Моля прочетете всички инструкции и ги спазвайте стриктно!

По време на процедурата описано по-долу трябва да се съблюдава абсолютна стерилност!

Да не се използва след срока на годност, означен на опаковката.

Продукта се разтваря бързо при стайна температура и представлява бистър или леко опалесциращ разтвор. Не използвайте разтвора ако е мътен или ако в него има неразтворени частици.

След разтварянето разтвора трябва да се използва незабавно. Неизползван продукт и използваните материали трябва да си изхвърлят съгласно изискванията.

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 °С.

2. Отстранете капсулите от флакона с концентрат и флакона с разтворител и почистете гумената запушалка с антисептичния тампон.
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 разтворител от флакона с концентрат. Бавно завъртете флакона с концентрат до неговото пълно разтваряне. При стайна температура Октанайн F се разтваря бързо до бистър разтвор.

Разтворът трябва да бъде бистър или леко опалесциращ. Не използвайте разтвора ако е мътен или ако в него има неразтворени частици. Разтвореният продукт трябва да се проверява визуално за частици или промяна в цвета.



Ако концентрата не може да се разтвори напълно или се образуват агрегати от неразтворени частици не използвайте продукта.

Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно и еднократно.

Инструкция за инжектиране:

Преди и по време на инжектирането на фактор IX, 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.

Пациентите използващи повече от един флакон Октанайн F концентрат за едно приложение, може да използват същата инфузионна игла тип „бътерфлай“ и спринцовка отново.

Филтърната игла е за еднократна употреба. Винаги използвайте филтърната игла при изтегляне на готовия разтвор в спринцовката.

Неизползваният разтвор и използваните материали трябва да се изхвърлят съгласно регионалните изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба:

Octapharma AG
Seidenstrasse 2
CH-8853 Lachen
Швейцария

7. Регистрационен номер

8. Дата на първа регистрация на лекарството

9. Дата на последна редакция на текста
25.07.2005 год.

