

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

OCTANATE 50 i.e./ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo OCTANATE vsebuje nominalno 500 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII. Zdravilo rekonstituiramo s priloženimi 10 ml vode za injekcije (Ph.Eur.), tako da vsebuje približno 50 i.e. humanega koagulacijskega faktorja VIII/ml .

Jakost (i.e.) se določa z uporabo kromogenega testa po Ph.Eur. Srednja specifična aktivnost zdravila OCTANATE je ≥ 100 i.e./mg beljakovin.

Zdravilo vsebuje približno ≤ 30 i.e./ml von Willebrandovega faktorja (VWF:RCo).

Zdravilo vsebuje do 1,75 mmol natrija (40 mg) na vialo in 0,175 mmol na ml rekonstituirane raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Bel ali blede rumen prašek ali krhka trdna snov
Vehikel je bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (kongenitalno pomanjkanje faktorja VIII) ali pri bolnikih s pridobljenim pomanjkanjem faktorja VIII.

Ta pripravek ne vsebuje von Willebrandovega faktorja v farmakološko učinkovitih količinah in tako ni indiciran za uporabo pri von Willebrandovi bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uvedba terapije mora potekati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju hemofilije.

Odmerjanje

Odmerjanje in dolžina nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter kliničnega stanja bolnika.

Število danih enot faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki temeljijo na veljavnem mednarodnem standardu Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) za pripravke faktorja VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena bodisi v obliki odstotka (glede na normalno človeško plazmo) ali pa v mednarodnih enotah (po mednarodnem standardu za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem ml normalne človeške plazme. Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da 1 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase poveča plazemsko aktivnost faktorja VIII za 1,5% do 2% normalne vrednosti. Potrebni odmerek določite z uporabo naslednje enačbe:

Potrebno št. enot = telesna masa (kg) x želeno povečanje aktivnosti faktorja VIII (%) (i.e./dl) x 0,5

Količino faktorja in pogostnost infundiranja je treba vedno določiti na podlagi klinične učinkovitosti zdravila pri posameznem bolniku.

V primeru naslednjih vrst krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod podano vrednost plazemske aktivnosti (v % od normalne vrednosti) v ustreznem obdobju. Spodnjo preglednico lahko uporabljate kot smernice za odmerjanje zdravila pri krvavitvah in pri kirurških posegih:

Stopnja krvavitve ali vrsta kirurškega posega	Potrebna koncentracija faktorja VIII (%) (i.e./dl)	Pogostnost odmerjanja (ure) in trajanje zdravljenja (dnevi)
Krvavitve		
Začetne krvavitve v sklepe, mišice ali v ustno votlino	20-40	Ponovite na vsakih 12 do 24 ur. Vsaj 1 dan, dokler krvavitev ne preneha (sodeč po bolečini) ali dokler ne pride do zacelitve.
Večje krvavitve v sklepe, mišice ali hematomi	30-60	Infuzije ponavljajte na vsakih 12 do 24 ur, in sicer 3-4 dni ali dlje, dokler ne preneha bolečina in se gibljivost ne izboljša.
Smrtno nevarne krvavitve	60-100	Infuzije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, dokler nevarnost ne preneha.
Kirurški posegi		
<i>Manjši</i> npr. izdrtje zoba	30-60	Na vsakih 24 ur, vsaj 1 dan, do zacelitve.
<i>Večji</i>	80-100 (pred in po posegu)	Infuzije ponavljajte na vsakih 8 do 24 ur, do zadovoljive zacelitve rane, potem naj traja zdravljenje še najmanj 7 dni, da boste ohranjali aktivnost faktorja VIII od 30 do 60 %.

V teku zdravljenja kot vodilo pri določanju potrebnega odmerka in pogostnosti dajanja infuzije svetujemo ustrezno določanje koncentracije faktorja VIII. Predvsem pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja s testi strjevanja krvi (plazemska aktivnost faktorja VIII). Posamezni bolniki se lahko različno odzivajo na faktor VIII, zato se lahko razlikujejo tudi doseženi *in vivo* učinki in razpolovne dobe faktorja.

Za dolgoročno profilakso krvavitev pri bolnikih s hudo hemofilijo A so običajni odmerki od 20 do 40 i.e. faktorja VIII na kg telesne mase na vsake 2 do 3 dni. V nekaterih primerih, še posebej pri mlajših bolnikih, bodo morda potrebni krajši razmiki med odmerki ali večji odmerki.

Klinična študija, ki je bila opravljena pri 15 bolnikih, starih 6 let ali manj, ni pokazala nobenih posebnih zahtev glede odmerjanja tega zdravila pri otrocih.

Bolnike je treba spremljati, da se pri njih ugotovi morebiten pojav zaviralcev faktorja VIII. Če ne dosežete pričakovane aktivnosti faktorja VIII v plazmi ali če ustrezen odmerek ne zadostuje za nadzor krvavitev, opravite preiskavo za ugotavljanje navzočnosti zaviralcev faktorja VIII. Pri bolnikih z velikimi koncentracijami zaviralca pa zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito in je treba premisliti o drugih načinih zdravljenja. Zdravljenje teh bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s hemofilijo. Glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Prašek raztopite, kakor je opisano v poglavju 6.6. Zdravilo dajte bolniku intravensko. Priporočamo, da hitrost dajanja ne preseže 2 do 3 ml na minuto.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Kot pri vseh intravenskih beljakovinskih zdravilih, so tudi pri tem zdravilu možne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Poleg faktorja VIII vsebuje zdravilo tudi sledove drugih človeških beljakovin. Bolnika morate poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostne reakcije, kot so izpuščaji, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, hipotenzija in anafilaktična reakcija. Bolniku naročite, da mora v primeru pojava teh simptomov z uporabo zdravila takoj prenehati in se posvetovati s svojim zdravnikom.
V primeru šoka uporabite standardno medicinsko zdravljenje za šok.
- Nastanek nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev) proti faktorju VIII je znan zaplet pri zdravljenju bolnikov s hemofilijo. Ti zaviralci so običajno imunoglobulini IgG, usmerjeni proti prokoagulacijskemu delovanju faktorja VIII, njihova količina pa je izražena v prirejenih enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme pri uporabi modificiranega testa. Tveganje za pojav zaviralcev je v korelaciji z izpostavljenostjo humanemu koagulacijskemu faktorju VIII – največje je v prvih 20 dneh izpostavljenosti, redko pa se zaviralci pojavijo tudi po prvih 100 dneh izpostavljenosti zdravilu. Bolnike, zdravljene s humanim koagulacijskim faktorjem VIII, morate skrbno spremljati, in sicer na podlagi kliničnega opazovanja in laboratorijske preiskave ugotavljate nastanek morebitnih zaviralnih protiteles. Glejte poglavje 4.8.

- Med standardne ukrepe za preprečevanje okužb po uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, sodijo: izbira dajalcev, presejalno testiranje posameznih darovanih enot in zbrane plazme na specifične markerje okužbe in uporaba učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo in odstranjevanje virusov. Kljub temu pa pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izločiti možnosti za prenos povzročiteljev infekcijskih bolezni. To velja tudi za doslej neznane povzročitelje bolezni. Uvedeni ukrepi štejejo za učinkovite proti virusom z ovojnico, na primer HIV, HBV in HCV, ter proti virusu brez ovojnice HAV, lahko pa so omejeno učinkoviti proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečnicah (okužba ploda) in pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo ali s povečano eritropoezo (npr. pri hemolitični anemiji).
- Pri bolnikih, ki redno prejemajo, ali ki večkrat prejmejo pripravke faktorja VIII, pridobljenega iz človeške plazme, po potrebi opravite ustrezno cepljenje (proti hepatitisu A in B).
- Zdravilo vsebuje do 1,75 mmol natrija (40 mg) na vialo in 0,175 mmol na ml rekonstituirane raztopine, kar je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovano količino natrija.
- Zelo priporočamo, da ob vsaki uporabi zdravila OCTANATE zapišete ime in serijsko številko zdravila, na podlagi česar boste ohranili povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Znane niso nobene interakcije humanega koagulacijskega faktorja VIII z drugimi zdravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Pri živalih niso bile opravljene raziskave reprodukcije s faktorjem VIII. Hemofilija A se le redko pojavlja pri ženskah, zato ni izkušenj z uporabo faktorja VIII v času nosečnosti in dojenja. V času nosečnosti ali dojenja smete faktor VIII torej predpisati le, ko je to nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Doslej niso opazili nobenih vplivov zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

- V redkih primerih so opažali preobčutljivostne ali alergijske reakcije (npr. angioedem, občutek pečenja in zbadanja na mestu infundiranja, mrzlica, pordelost, generalizirana urtikarija, glavobol, izpuščaji, hipotenzija, letargija, navzea, nemir, tahikardija, tiščanje v prsih, parestezije, bruhanje, piskanje v pljučih). V nekaterih primerih lahko ti znaki napredujejo do hude anafilaksije (vključno s šokom).
- V redkih primerih so opažali zvišanje telesne temperature.
- Pri bolnikih s hemofilijo A lahko nastanejo protitelesa (zaviralci) proti faktorju VIII. Če se pojavijo takšna protitelesa, se stanje kaže kot nezadosten klinični odziv. Za zdravljenje takšnih bolnikov je potrebno strokovno znanje specializiranega centra za hemofilijo.

V kliničnem preskušanju, ki še poteka, so zdravilo OCTANATE uporabili pri 29 predhodno nezdravljenih bolnikih. 26 predhodno nezdravljenih bolnikov je imelo aktivnost faktorja VIII

na začetku preskušanja < 1 %, 3 predhodno nezdravljeni bolniki pa so imeli ≤ 2 %. 28 od 29 predhodno nezdravljenih bolnikov so zdravili, kadar je bilo potrebno in med študijo je imelo 5 predhodno nezdravljenih bolnikov kirurški poseg. Mediana starost bolnika ob prvi izpostavljenosti zdravilu je bila 9 mesecev (razpon od 3 dni do 67 mesecev). Mediana vrednost števila dni, ko so bili bolniki izpostavljeni zdravilu v kliničnem preskušanju, pa je znašala 74 (razpon od 1 do 553). 20 od 29 bolnikov je bilo zdravilo izpostavljenih več kot 20 dni. Pri 3 (10 %) od 29 predhodno nezdravljenih bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom OCTANATE kadar je bilo potrebno, so se pojavili zaviralci v titru nad 5 B.e. in pri nobenem od bolnikov se niso zaviralci pojavili v titru manj kot 5 B.e. V času ugotovitve zaviralcev pri teh bolnikih je znašala mediana vrednost števila dni, ko so bili izpostavljeni zdravilu, 10 dni (razpon od 3 do 19 dni).

V kliničnih študijah so 77 predhodno zdravljenih bolnikov (po definiciji tisti, ki so bili zdravilo izpostavljeni več kot 100 dni) spremljali najmanj 6 mesecev. Mediana vrednost števila dni, ko je bil bolnik izpostavljen zdravilu, je bila 39. Pri nobenem od teh preiskovancev se zaviralci niso pojavili na novo.

<u>Razvrstitev po organskih sistemih</u>	<u>Redki</u>	<u>Zelo redki</u>
bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije	anafilaktični šok
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura	
preiskave	protitelesa proti faktorju VIII v krvi	

Redki: (>1/10.000, <1/1000)

Zelo redki: (<1/10.000), vključno z osamljenimi primeri

- Za podatke o virusni varnosti glejte poglavje 4.4.

4.9 Preveliko odmerjanje

Doslej niso poročali o nobenih primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: krvni koagulacijski faktor VIII

Oznaka ATC: B02BD02

Kompleks faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja sestoji iz dveh molekul (FVIII in vWF), ki imata različni fiziološki funkciji. Ko bolnik s hemofilijo prejme infuzijo faktorja VIII, se ta v krvi bolnika veže na von Willebrandov faktor.

Aktivirani FVIII deluje kot kofaktor aktiviranega faktorja IX in pospešuje pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X, ta pa pretvarja protrombin v trombin. Trombin potem pretvori fibrinogen v fibrin in omogoči nastanek krvnega strdka.

Hemofilija A je na spol vezana dedna motnja strjevanja krvi, ki se pojavi zaradi zmanjšane koncentracije faktorja VIII:C in povzroči obilne krvavitve v sklepe, mišice ali v notranje organe, in sicer bodisi spontano bodisi ob poškodbah ali kirurški travmi. Nadomestno zdravljenje poveča plazemsko koncentracijo faktorja VIII in tako omogoči, da sta pomanjkanja tega faktorja in nagnjenosti h krvavitvam začasno odpravljena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Humani koagulacijski faktor VIII (iz koncentrata) je normalna sestavina človeške plazme in deluje enako kot endogeni faktor VIII. Po injiciranju zdravila ostane približno dve tretjini do tri četrtine faktorja VIII v krvnem obtoku. Dosežena aktivnost faktorja VIII v plazmi naj bo približno med 80 in 120 % predvidene aktivnosti faktorja VIII.

Plazemska aktivnost faktorja VIII upada po dvofazni eksponentni krivulji. V začetni fazi pride do njegove porazdelitve med intravaskularnim prostorom in drugimi prostori (telesne tekočine), razpolovna doba eliminacije iz plazme pa je od 3 do 6 ur. V počasnejši fazi, ki sledi (in verjetno odraža porabo faktorja VIII), je njegova razpolovna doba med 8 in 20 urami, v povprečju pa 12 ur, kar ustreza dejanski biološki razpolovni dobi te snovi.

Z zdravilom OCTANATE so v dveh farmakokinetičnih študijah pri 10 in 14 bolnikih s hemofilijo A dosegli naslednje rezultate:

	Dosežena vrednost (% x i.e.-1 x kg)	AUC*norm (% x h x i.e.-1 x kg)	Razpolovna doba (h)	MRT* (h)	Očistek (ml x h-1 x kg)
Študija 1, n = 10 sr. vred. ± SD*	2,4 + 0,36	45,5 + 17,2	14,3 + 4,01	19,6 + 6,05	2,6 + 1,21
Študija 2, n = 14 sr. vred. ± SD*	2,4 + 0,25	33,4 + 8,50	12,6 + 3,03	16,6 + 3,73	3,2 + 0,88

AUC* = površina pod krivuljo

MRT* = srednji čas zadrževanja zdravila v telesu

SD* = standardna deviacija

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološki podatki, ki so na voljo za tri(n-butyl)fosfat (TNBP) in za polisorbitat 80 (Tween 80) (čeprav so za slednjega pomanjkljivi), ki sta kot topilo in detergent uporabljena pri metodi SD za inaktivacijo virusov med proizvodnjo zdravila, kažejo, da so pri pričakovani stopnji izpostavljenosti zdravilu neželeni učinki pri človeku malo verjetni.

Celo odmerki, ki so nekajkrat večji od priporočenega odmerka teh reagentov na kg telesne mase pri človeku, nimajo nobenih toksičnih učinkov na laboratorijske živali. Pri nobeni od teh snovi niso opazili mutagenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

- natrijev citrat
- natrijev klorid
- kalcijev klorid
- glicin

Vehikel: voda za injekcije

Zdravilo OCTANATE ne vsebuje nikakršnih protimikrobnih snovi ali konzervansov.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

Zdravilo smete uporabljati le s priloženim injekcijskim ali infuzijskim sistemom, saj lahko adsorpcija humanega koagulacijskega faktorja VIII na notranjo površino nekaterih delov opreme za infundiranje ali injiciranje povzroči neuspeh zdravljenja.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Rekonstituirano raztopino morate uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo OCTANATE je v obliki kombiniranega pakiranja, ki je sestavljeno iz dveh škatel, povezanih s trakom.

- 1 škatla vsebuje 500 i.e. praška (s humanim koagulacijskim faktorjem VIII) v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in z aluminijasto zaporko z odmično ploščico,
- 1 škatla vsebuje 10 ml vehikla (vode za injekcije) v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom (iz klorobutilne ali bromobutilne gume) in z aluminijasto zaporko z odmično ploščico.
Pakiranje vsebuje tudi: eno brizgo za enkratno uporabo, eno dvojno iglo, eno filtrsko iglo, eno injekcijsko iglo in dva alkoholna zloženca.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za zdravljenje na domu

**Prosimo, da preberete vsa navodila in jih natančno upoštevate.
Med spodaj opisanim postopkom morate zagotoviti sterilnost!**

Navodila za rekonstitucijo:

1. Vehikel (vodo za injekcije) in koncentrat v zaprtih vialah pustite, da se ogreje na sobno temperaturo. To temperaturo ohranjajte ves čas rekonstitucije.
Če za ogrevanje uporabljate vodno kopel pazite, da voda ne pride v stik z gumijastim zamaškom ali z zaporko na viali. Temperatura vodne kopeli ne sme preseči 37°C.
2. Snemite zaporki z vial s koncentratom in vial z vodo ter očistite gumijasta zamaška z alkoholnim zložencem.
3. Snemite varovalni pokrovček s kratkega konca dvojne igle in pri tem pazite, da se ne boste dotaknili nezavarovanega vrha igle.
Predrite osrednji del gumijastega zamaška na viali z vodo in pri tem držite iglo navpično. Vso tekočino iz vial z vodo posesajte tako, da z iglo predrete gumijasti zamašek, tako da bo ta pogledala iz zamaška na drugi strani in jo boste lahko videli v viali.
4. Snemite varovalni pokrovček z drugega, daljšega konca dvojne igle in pri tem pazite, da se ne boste dotaknili nezavarovanega vrha igle.
Vialo z vodo držite obrnjeno navzdol nad pokončno postavljeno vialo s koncentratom in z iglo hitro predrite osrednji del gumijastega zamaška na viali s koncentratom. Vakuum v viali s koncentratom bo vanjo posesal vodo.
5. Dvojno iglo in prazno vialo z vodo snemite z vial s koncentratom, nato pa to počasi vrtite, dokler se koncentrat popolnoma ne raztopi. OCTANATE se pri sobni temperaturi hitro raztopi in nastane bistra raztopina. Čas rekonstitucije je manj kot 10 minut pri sobni temperaturi.

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom dajte zdravilo OCTANATE intravensko. Raztopina mora biti bistra ali rahlo opalescentna. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo na dnu usedlino. Rekonstituirano zdravilo morate vizualno pregledati pred uporabo, s čimer boste ugotovili, ali morda vsebuje delce in ali je prišlo do obarvanja raztopine. Rekonstituirano zdravilo uporabite takoj.

Navodila za injiciranje:

Kot previdnostni ukrep je treba pred in med injiciranjem faktorja VIII bolniku meriti frekvenco srčnega utripa. Če se ta bistveno poveča, je treba hitrost injiciranja zmanjšati ali prekiniti dajanje zdravila.

1. Po rekonstituciji praška na zgoraj opisani način snemite varovalni pokrovček s filtrske igle in predrite gumijasti zamašek na viali s koncentratom.
2. Snemite pokrovček s filtrske igle in to postavite na brizgo.
3. Vialo s pritrjeno brizgo obrnite navzdol in posesajte raztopino v brizgo.
4. Z alkoholnim zložencem razkužite mesto, kamor boste dali injekcijo.
5. Snemite filtrsko iglo z brizge in nanjo postavite injekcijsko iglo.
6. Raztopino počasi intravensko injicirajte s hitrostjo 2 do 3 ml na minuto.

Bolniki, ki potrebujejo več kot eno vialo zdravila OCTANATE, lahko uporabijo isto injekcijsko iglo in isto brizgo, medtem ko je filtrska igla le za enkratno uporabo. Pri prenosu zdravila v brizgo uporabljajte vselej filtrsko iglo.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino
Šlajmerjeva 6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-191/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

09.02.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Zadnja revizija: 29. 04. 2010