

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗВАНЕТО
Департамент №2 Кв. 1
Разрешение № 11-113/26-10-98
№ 5/05.05.1998

Кратка характеристика на продукта

**1 Име на лекарственото средство**

Изушена фракция на фактор VIII, 8Y

Dried Factor VIII fraction, 8Y

**2. Количествен и качествен състав**

Изушената фракция на фактор VIII е концентрат на фактор VIII със фактора на фон Вилебранд. След разтваряне готовият разтвор съдържа не по-малко от 3.0 IU/ml фактор VIII и не по-малко от 0.1 IU фактор VIII на mg протеин.

**3. Лекарствена форма**

Това лекарствено средство е произведено от венозна плазма, получена от безвъзмездни, неплатени дарители в Обединеното кралство. Изушената фракция на фактор VIII, 8Y се представя като лиофилизиран прах за разтваряне в стерилна вода за инжекции, Ph. Eur. Разтвореният продукт се прилага интравенозно.

**4. Клинични данни**

**4.1 Показания**

Изушената фракция на фактор VIII, 8Y се използва при лечение на хемофилия А, за профилактика и лечение на кръвоизливи и при лечение на заболяването на фон Вилебранд.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

**4.2.1 Дозировка**

Съществува значителна вариация при отговора между отделните пациенти.

Препоръчва се да бъдат приети следните препоръки:

Необходимите единици и продължителността на лечение зависят от състоянието, което ще се лекува.

Ако повишаването на концентрацията на фактор VIII в плазмата след приложение на концентрата е представено в международни единици (IU) за 100 ml плазма и се изчислява общата доза, представена в IU фактор VIII/kg телесно тегло, отговорът се определя както следва

Отговор = повишаване на плазмения фактор VIII (IU/100 ml)  
доза (в IU/kg телесно тегло)

Теоретичната стойност от 2.4 за това съотношение се постига рядко. То варира дори и при един и същ пациент. Стойност от 1.6 - 2.2 е обичайна, но може да бъде установена стойност извън цитираната. Ниската стойност може да показва, че плазмата на пациента съдържа антитела срещу фактор VIII и е необходимо извършване на подходящи изследвания.



**Важно:**

Количеството, което трябва да се прилага и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай.

Следващата таблица представя приблизителните стойности на фактор VIII, необходими за хемостаза при различни обстоятелства.

Вид на кръвоизлива	Начална доза фактор VIII (IU/kg телесно тегло)	Желана концентрация на фактор VIII в плазмата, непосредствено след инжектиране (IU/100 ml)
Малък спонтанен кръвоизлив в става и мускулен кръвоизлив	7 - 13	15 - 20
Голям кръвоизлив в става и кръвоизлив в мускулите, кръвоизливи при потенциално сериозни състояния, хематурия	9 - 25	20 - 40
Големи операции	Виж по-долу	

Доза от 1 IU/kg ще даде повишаване средно с 2 IU/100 ml плазма. Ако желаната концентрация или клиничният отговор не са постигнати, следваща доза трябва да се приложи същия ден. Ако персистира много нисък отговор е необходимо изследване за специфично антитяло срещу фактор VIII. Предложените дози са само приблизителни указания, тъй като има значителна вариация между отделните пациенти.

Обикновено се прилага съдържанието на известен брой флакони най-близко до изчислената доза. Дозите могат да бъдат повторени на интервали приблизително 8, 12 или 24 часа според необходимостта да се поддържа желаната концентрация на фактор VIII.

Ако се установят антитела срещу фактор VIII препоръката за дозировка и приложение не трябва да се прилага и трябва да се потърси съвет от специалист.

**Дозировка при деца:**

При деца доза от 1 IU/kg телесно тегло ще даде вероятно помалко повишаване средно около 1.5 IU/100 ml плазма.

**Дозировка при голяма хирургия:**

Големи хирургични интервенции трябва да се извършват в болници, които разполагат с възможности за установяване на отговора на пациента към лечението. Плазмата на пациента трябва да бъде изследвана за антитела срещу фактор VIII. Ако няма антитела предоперативно се прилага доза от 35 до 50



IU/kg, която ще повиши концентрацията на фактор VIII до 80IU/100ml или повече. Концентрацията на фактор VIII в плазмата се мониторира в първите няколко дни след операцията и ако е необходимо дозата се повтаря на 6 или 8 часа, така че концентрацията да не се понижава под 30 - 50 IU/100 ml плазма. След първите няколко дни честотата на приложение може да бъде намалена. Курсът на лечението може да продължи 10 дни или по-дълго. Както бе показано по-горе, ако концентрацията на фактор VIII не достига очакваното ниво или се понижава със намалено време на полуживот (по-малко от 12 часа), трябва да се предполага наличието на антитяло към фактор VIII и да се извършат подходящи лабораторни изследвания. Лечението на пациентите с антитела срещу фактор VIII е извън обхвата на тези бележки.

#### **Дозировка при болест на фон Вилебранд:**

При тежките форми на заболяването на фон Вилебранд могат да бъдат необходими по-големи дози, т. е. подобни дози на тези, които се прилагат при пациенти с хемофилия А при големи хирургични операции. Количеството на Изсушена фракция на фактор VIII, 8Y при болестта на фон Вилебранд (vWD) може да се основава на желаното повишаване на циркулиращия vWF на пациента, както повишаване на фактор VIII, напр. повишаване 80% на циркулиращия vWF изисква доза от Изсушена фракция на фактор VIII, 8Y 40 IU/kg въз основа на съдържанието на фактор VIII (приложено с най-близкия брой цели флакони).

Съдържанието на vWF (като антиген, измерен чрез ELISA) на всеки флакон е отразено върху етикета за информация (виж 5.1 и 5.2).

**ДА НЕ СЕ ПРЕВИЩАВА ПРЕПОРЪЧАНАТА ДОЗА.**

#### 4.2.2 Начин на приложение

Препаратът да се разтвори според описаното в т. 6.6.

Готовият разтвор трябва да се приложи до 1 час след разтваряне. След почистване на запушалката със спиртен тампон, разтворът трябва да бъде изтеглен от флакона в пластмасова еднократна спринцовка през стерилната филтърна игла (включена в опаковката), която ще отстрани частиците. За интравенозно инжектиране да се прикрепят подходяща игла или бъртерфлай към спринцовка и продуктът се инжектира със скорост не по-голяма от 3 ml/min (да се отбележи, че повишаването на скоростта на приложение може да доведе до нежелани реакции).

Пациентите, които трябва да получат повече от един флакон могат да се съберат в подходяща по размер спринцовка чрез изтегляне съдържанията на всеки флакон през отделна стерилна филтърна игла. Стерилните филтърни игли са предназначени да филтрират съдържанието на единичния флакон на Изсушена фракция на фактор VIII, 8Y.



#### 4.3 Противопоказания

Не са известни противопоказания за приложение на Изсушена фракция на фактор VIII, 8Y за заместващо лечение при класическа хемофилия (хемофилия А). Внимателно да се прилага при пациенти с известни алергични реакции към съставките на препаратите.

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

Ако се появят алергични или анафилактични реакции инжектирането/вливането трябва да се спре веднага.

Трябва да се приложат съвременните специфични препоръки за лечение на шок. Изсушената фракция на фактор VIII, 8Y съдържа кръвнотрупови антитела, получени от изходната плазма в количества, които са незначителни при нормално лечение на хемартроза и мускулен кръвоизлив. Ако са необходими високи дози при пациенти с кръвни групи А, В или АВ, пациентът трябва да бъде мониториран за белези на вътресъдова хемолиза.

Пациентите с вроден дефицит на фактор VIII след лечение могат да развият антитела срещу фактор VIII. Този риск не е значително повишен при употребата на Изсушената фракция на фактор VIII, 8Y, но пациентите трябва да бъдат мониториран като рутинна процедура. Неуспехът от постигане на очаквания клиничен отговор може да показва образуване на антитела срещу фактор VIII. Пациентите на които предстоят големи хирургически операции трябва да бъдат изследвани за антитела срещу фактор VIII преди операции. Наличието на антитела изисква съвет от специалист и клинично лечение.

Където е възможно трябва да бъде извършено изследване на фактор VIII преди и след инфузия, особено при първия курс на лечение.

Пациентите страдащи от болестта на фон Вилебранд могат в различна степен да отговорят на лечението с Изсушената фракция на фактор VIII, 8Y. Има докладвани случаи при някои пациенти, където не е било възможно да се контролира кръвоизлив чрез приложение на Изсушената фракция на фактор VIII, 8Y.

Разтворената Изсушената фракция на фактор VIII, 8Y трябва да бъде използвана до един час след разтваряне.

#### Вирусна безопасност

Плазмата, използвана в производството на Изсушената фракция на фактор VIII, 8Y е изследвана чрез валидирани процедури и установена отрицателна за повърхностен антиген на хепатит В и антитела срещу HIV-1, HIV-2 и HCV. Производството на Изсушената фракция на фактор VIII, 8Y включва крайна топлинна обработка при 80°C за 72 часа за да се намали риска от вирусна инфекция.

Когато се прилагат лекарствени средства, получени от човешка кръв или плазма не може напълно да се изключи възможността за инфекциозни заболявания след предаване на инфекциозни причинители. Това се отнася и за патогени с неизвестен произход.

За да се намали риска от предаване на инфекциозни причинители се прилага строг контрол върху подбора на дарители на кръв и плазма и даряванията.



Допълнително в производствения процес са включени процедури за вирусно отстраняване и/или инактивиране.

Съвременните процедури, прилагани при производството на лекарствени средства, получени от човешка кръв или плазма са ефективни срещу обвити вируси като HIV, хепатит В и С вирус. Тези процедури са с ограничена стойност срещу необвитите вируси като хепатит А вирус.

Трябва да се има пред вид подходяща ваксинация на пациенти, които приемат лекарствени средства получени от човешка кръв или плазма.

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

Изушената фракция на фактор VIII, 8Y не трябва да се прибавя към други инфузионни течности, кръв или лекарствени средства, тъй като не са установени техните ефекти върху продукта.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с фактор VIII и продуктът може да се прилага при бременни или кърмещи жени само ако е строго показан.

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

Няма.

#### 4.8 Нежелани реакции

В редки случаи са наблюдавани алергични или анафилактични реакции. В редки случаи е наблюдавано повишаване на телесната температура и образуване на антитела срещу фактор VIII.

Рядко докладвани нежелани реакции включват реакции на свръхчувствителност, зачервяване, гадене, главоболие и болка в кръста. Пациентите трябва да бъдат сигурни за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност, включващи копривна треска, уртикария, стягане в гърдите, затруднено дишане, ниско кръвно налягане, и анафилаксия и се препоръчва прекъсване на употребата на продукта.

Пациентите с кръвни групи А, В или АВ, получаващи големи дози трябва да бъдат мониторираны за белези на вътресъдова хемолиза.

#### 4.9 Предозиране

Не са докладвани нежелани реакции, свързани с предозиране на Изушената фракция на фактор VIII, 8Y тъй като краткият полуживот на фактор VIII, около 12 часа означава, че активността на фактор VIII в плазмата на пациента ще се понижи бързо.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Комплексът фактор VIII/фактор на фон Вилебранд се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на фон Вилебранд) с различни физиологични функции.



Фактор VIII е отговорен за коагулационната активност. Като кофактор на фактор IX той ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във фибрин и се образува съсирек. Активността на фактор VIII е силно намалена при пациенти с хемофилия А и затова е необходимо заместващо лечение.

При лечение на болестта на фон Вилебранд няма общо прието становище за характеристиките на продукта, необходими за неговата ефикасност. В Изсушената фракция на фактор VIII, 8Y, 1IU от vWF антиген е свързана с приблизително 0.8 IU Ristocetin Cofactor (RCo) активност и приблизително 0.4 IU фактор VIII активност. Концентратът има колаген-свързваща активност и въпреки че мултимерния модел, получен от SDS гел електрофореза не е идентичен с този на нормалната плазма или криопреципитат има наличие на мултимери с високо молекулно тегло.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Времето на полуживот е приблизително 12 часа, т.е. това е време необходимо за 50% редуция на пиковата активност в плазмата.

Когато се инжектира на пациент с болест на фон Вилебранд, vWF антиген и RCo се възстановяват с висока ефективност в циркулацията и изчезват с време на полуживот приблизително 12 - 24 часа. Тъй като инжектираният vWF стимулира освобождаването на фактор VIII, синтезиран нормално при vWD, плазменото ниво на фактор VIII може да продължи да се повишава много часове след повишаването, което е характерно за фактор VIII в концентрата.

### 5.3 Предклинични данни за безвредност

Изсушената фракция на фактор VIII, 8Y е човешки плазмен протеин; следователно изследвания за безвредност при животни не са особено важни за безопасността при хора. Обаче проучванията за остра токсичност при плъхове и мишки показват, че единичната венозна инжекция на продукта с максимална нелетална доза е 1020 IU/kg телесно тегло. Това е приблизително равно на 20 пъти по-висока от максималната доза при хора.

Изследването за хронична токсичност при животни е неприложимо поради взаимодействие с развиващите се антитела срещу хетероложен протеин. Тъй като клиничният опит не дава данни за туморогенни и мутагенни ефекти на човешкия плазмен коагулационен фактор VIII, експерименталните проучвания особено при хетероложни видове не се считат за задължителни.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Total protein	5 - 14 mg/ml
Fibrinogen	2 - 12 mg/ml
Sucrose	10 - 18 mg/ml
Sodium	0.1 - 0.16 mmol/ml
Chloride	0.1 - 0.14 mmol/ml
Tris	0 - 0.02 mmol/ml

6

Citrate	0 - 0.02 mmol/ml
Glycine	0 - 0.025 mmol/ml
Нерагин	0 - 2 IU/ml

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Човешкият плазмен коагуляционен фактор VIII не трябва да се смесва с други лекарствени средства, тъй като техният ефект върху продукта не е известен. Трябва да се използват само лицензирани набори за инжектиране/инфузия, тъй като може да има неуспех в лечението като следствие от адсорбцията на човешкия плазмен коагуляционен фактор VIII към вътрешните повърхности на някои инфузионни системи.

### 6.3 Срок на годност

Разтворен (25°C)	1 час
Лиофилизиран от +2° до +8°C	36 месеца
Лиофилизиран +25° C	2 - 3 месеца

### 6.4 Специални условия за съхранение

Стерилната вода за инжекции, Ph. Eur. трябва да се съхранява при температура между 2°C и 25°C и не трябва да се използва след изтичане срока на годност, напечатан върху етикета или ако се виждат частици.

Изушената фракция на фактор VIII, 8Y трябва да се съхранява между 2°C и 8°C в оригиналната опаковка на тъмно, обаче може да се съхранява за много кратко време на стайна температура (25°C). Когато Изушената фракция на фактор VIII, 8Y е за домашна употреба подходящ за съхранение е домашния хладилник. Да не се замразява.

### 6.5 Данни за опаковка

Съгледени флакони с лиофилизирана субстанция, I хидролитичен тип в съответствие с Ph. Eur., със запушалки от халобутилов каучук. Продуктът е затворен под вакуум. Запушалката е защитена със защитна полипропиленова капачка и лакирани краища.

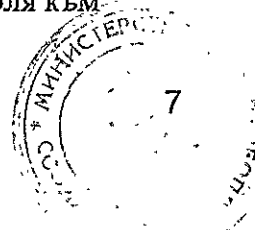
### 6.6 Указания за приложение

Разтваряне на концентрата:

Изушената фракция на фактор VIII, 8Y трябва да бъде разтваряна само със Стерилната вода за инжекции, Ph. Eur, включена в набора.

Опаковката на Изушената фракция на фактор VIII, 8Y и Стерилната вода за инжекции, Ph. Eur трябва да се поставят на стайна температура между 25°C и 30°C преди да се отстранят защитните капачки. Капачките се отстраняват от Изушената фракция на фактор VIII, 8Y и Стерилната вода за инжекции, Ph. Eur и се почистват с алкохолен тампон. Един от двата метода може да се избере за разтваряне:

а) Като се използва стерилна еднократна игла и спринцовка се изтегля необходимия обем Стерилна вода за инжекции, Ph. Eur. и се прехвърля към



флакона съдържащ Изсушената фракция на фактор VIII, 8Y, водата ще се изтегли от вакуума във флакона.

**БЕЛЕЖКА: ФИЛТЪРНАТА ИГЛА, ВКЛЮЧЕНА В ОПАКОВКАТА НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ИЗПОЛЗВА ЗА ИЗТЕГЛЯНЕ НА ВОДАТА ЗА ИНЖЕКЦИИ.**

Или

б) Отстранява се защитната капачка на трансферна игла с два края и се въвежда през запушалката във флакона със Стерилна вода за инжекции, Ph. Eur.

Отстранява се защитната капачка от другия край на иглата, обръща се флаконът над флакона с лекарството и се въвежда свободният край на иглата през запушалката във флакона с Фактор VIII. При пробиването на запушалката на флакона с фактор VIII, водата ще бъде изтегли във флакона с вакуум. Малко количество вода ще остане във флакона с разтворител.

Ако водата, която трябва да се използва за разтваряне не е изтеглена във флакона, съдържащ Фактор VIII, това показва липсата на вакуум. Ако флаконът не съдържа вакуум или ако разтвореният Фактор VIII образува гел или съсирек, флаконът не трябва да се използва.

Флаконът трябва да се разклати за да се навлажни продукта, след което вакуумът се освобождава чрез:

а) Отстранява се спринцовката от иглата преди да се отстрани иглата от флакона с продукта.

Или

б) Раздерлят се двата флакона първо чрез отстраняване на трансферната игла от флакона с вода и след това отстраняване на трансферната игла от флакона с лекарството.

Внимателно се разклаща до пълно разтваряне. Трябва да се получи бистър или леко опалесциращ разтвор до 15 минути. Ако се образува гел или съсирек изхвърлете флакона.

Да се унижочи неизползваното количество Стерилна вода за инжекции, Ph. Eur. Трябва да бъдат съблюдавани стандартните предпазни мерки за инфузия на стерилни разтвори. Да се унижочи неизползваното количество или използваните материали в съответствие с общоприетите мерки за безопасност.

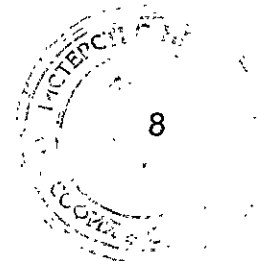
#### 6.7 Производител и притежател на регистрационния документ:

BPL, Bio Products Laboratory,  
Dagger Lane, Elstree, Herts,  
WD6 3BX  
UK

#### **8. Първа регистрация на лекарственото средство**

PL 08801/0003 Великобритания

#### **9. Списък на страните, в които е регистрирано лекарственото средство**





Бразилия, Египет, Сингапур, Малта, Турция (индивидуално освобождаване на партиди).

10. Дата на ревизия на КХП  
Март 1997 год.

