

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бериате 1000 IU, прах и разтворител за инжекционен и инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа:

1000 IU човешки коагулационен фактор VIII (FVIII).

Бериате 1000 се разтваря в 10 ml вода за инжекции и съдържа приблизително 100 IU/ml фактор VIII.

Активността (IU) е определена с използване на хромогенен анализ от Европейската фармакопея. Средната специфична активност на Бериате е приблизително 400 IU/mg протеин.

Продуктът се получава от донорна, човешка плазма.

Помощно вещество с известно действие:

Натрий приблизително 100 mmol/l (2,3 mg/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен или инфузионен разтвор.

Бял прах и прозрачен, безцветен разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт може да се използва за контролиране на придобит дефицит на фактор VIII.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се провежда под наблюдение на лекар, който има опит в лечението на хемофилия.

Проследяване на лечението

По време на лечението е препоръчително определянето на нивата на фактор VIII по подходящ начин, за да се определи дозата, която ще се прилага, и честотата на многократните инфузии. Отговорът към фактор VIII може да е различен при отделните пациенти, които показват различен полуживот и възстановяване. Може да е необходимо дозата, определена въз основа на телесното тегло, да се коригира при пациенти с поднормено или наднормено тегло. Особено в случаите на големи хирургични интервенции е задължително заместителната терапия да бъде наблюдавана стриктно посредством коагулационен анализ (плазмена активност на фактор VIII).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за развитие на инхибитори на фактор VIII. Вижте също точка 4.4.

Дозировка

Дозирането и продължителността на заместителната терапия зависи от тежестта на заболяването, фактор VIII, от мястото и продължителността на кървенето и от клиничното състояние на пациента.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20150023
Разрешение №	B6/M7/Mp 53953
Одобрение №	29.03.2021



Броят на приложените единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които са свързани с настоящия стандарт на СЗО за концентрати на продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява или като процент (спрямо тази на нормалната човешка плазма) или за предпочитане в IU (спрямо международния стандарт за фактор VIII в плазма).

Активност 1 IU на фактор VIII е равна на количеството на фактор VIII в един ml нормална човешка плазма.

Лечение при необходимост

Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се основава на емпирично установената зависимост, че 1 IU фактор VIII/kg телесно тегло повишава плазмената активност на фактор VIII с около 2 % (2 IU/dl) от нормалната активност. Необходимата доза се изчислява по следната формула:

Необходими единици = телесно тегло [kg] x желано повишаване на фактор VIII [% или IU/dl] x 0,5.

Прилаганото количество и честотата на приложение трябва винаги да бъдат ориентирани към клиничната ефективност във всеки отделен случай.

В случай на следващи хеморагични събития нивото на фактор VIII не трябва да спада под даденото ниво на плазмената активност (в % от нормалната или IU/dl) за съответния период. Следващата таблица може да се използва като указание за дозата в епизоди с кръвотечение и хирургични операции:

Степен на кръвотечението / Тип на хирургичната процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (% или IU/dl)	Честота на дозите (часове) / Продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив		
Ранна хемартроза, мускулно кръвотечение или кървене в устната кухина	20-40	Повторна инфузия на всеки 12 до 24 часа. Най-малко за 1 ден, докато епизодите на кървене, свързани с болка преминават, или се постигне заздравяване.
По-екстензивна хемартроза, мускулно кръвотечение или хематом	30 - 60	Повторна инфузия на всеки 12-24 часа за 3 - 4 дни или повече, докато болката и острите симптоми преминават.
Животозастрашаващи кръвоизливи:	60 - 100	Повторна инфузия на всеки 8 до 24 часа, докато рискът премине.
Хирургични операции		
Малки операции, включително екстракции на зъби	30-60	На всеки 24 часа, най-малко за 1 ден, докато се постигне заздравяване.
Големи операции	80-100 (преди и след операцията)	Повторни инфузии на всеки 8-24 часа, докато раните заздравеят достатъчно, след това лечение за поне 7 дни, за поддържане на активност на фактор VIII от 30% - 60% (IU/dl).

Профилактика

За продължителна профилактика срещу кървене при пациенти с тежка форма на хеморагична болест обичайните дози са 20 до 40 IU фактор VIII на kg телесно тегло на интервали от 2 до 7 дни. В някои случаи, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали и по-високи дози.

Педиатрична популация



Дозировката при деца се определя въз основа на телесното тегло и следователно се използват същите указания като при възрастни пациенти. Честота на приложение трябва винаги да бъде ориентирана към клиничната ефикасност във всеки индивидуален случай. Има известен опит в лечение на деца на възраст под 6 години (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Преди прилагане лекарственият продукт трябва да бъде затоплен до стайна или телесна температура. Интравенозното инжектиране или инфузия трябва да е бавно, със скорост, която е комфортна за пациента. Скоростта на инжектиране или инфузия не трябва да надвишава 2 ml на минута.

Наблюдавайте пациента за всяка незабавна реакция. Ако се появи каквато и да е реакция, която може да е свързана с приложението на Бериате, скоростта на инфузията трябва да се намали или да се спре инфузията, което се налага от клиничното състояние на пациента (вижте също точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологическите лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записвани.

Свръхчувствителност

Възможни са реакции на свръхчувствителност от алергичен тип. Ако се появят симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва незабавно да прекратят използването на лекарствения продукт и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за първите признаци на свръхчувствителност, които включват обрив, генерализирана уртикария, тежест в гърдите, хрипове, хипотензия и анафилаксия.

В случай на шок, трябва да се приложи стандартно медицинско лечение на шоково състояние.

Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units - BU) на ml плазма с използване на модифицирания тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 50 дни на експозиция, но продължава цял живот, въпреки че рискът не е чест.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII, трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазменна активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива



на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

Сърдечносъдови събития

При пациенти със съществуващи сърдечносъдови рискови фактори, заместителната терапия с фактор VIII може да увеличи сърдечносъдовия риск.

Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходим централен венозен катетър (central venous access device, CVAD), трябва да се има предвид риска от усложнения, свързани с CVAD, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

Вирусна безопасност

Стандартните мерки за предпазване от инфекции, произтичащи от употребата на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма включват подбор на дарители, тестване на индивидуалните дарения и сборната плазма за специфични маркери на инфекция и включването на ефективни производствени стъпки за инактивиране/отстраняване на вирусите. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността от предаване на инфекциозни причинители. Това е приложимо също и за неизвестни или нововъзникнали вируси и други патогени.

Мерките, които се предприемат, се оценят като ефективни за обвити вируси каквито са човешкия имунодефицитен вирус (HIV), хепатит В вируса (HBV) и хепатит С вируса (HCV) и за необвити вируси като хепатит А вируса (HAV) и парвовирус B19.

Трябва да се обсъди подходяща ваксинация (срещу хепатити А и В) за пациентите с чест/повтарящ се прием на продукти, съдържащи фактор VIII, получени от човешка плазма.

Педиатрична популация

Изброените прудпреждения и предпазни мерки се прилагат както за възрастни пациенти така и за деца.

Съдържание на натрий

Бериате 1000 IU и 2000 IU съдържа 27,55 mg натрий за флакон, еквивалентен на 1,4% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма известни взаимодействия на продукти с човешки коагулационен фактор VIII и други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания с Бериате върху репродукцията на животни.

Бременност и кърмене

Тъй като хемофилия А се среща рядко при жени, няма опит с използването на фактор VIII при бременни жени и кърмачки.

Следователно, фактор VIII трябва да се прилага при бременни жени и кърмачки само при категорици показания.

Фертилитет

Няма данни за влиянието върху фертилитета.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бериате не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и смъдене на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, обрив, хипотензия, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гръдната област, изтръпване, повръщане, хриптене) се наблюдават много рядко и в някои случаи могат да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок).

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с Бериате. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието може да се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следващите нежелани лекарствени реакции са базирани на пост-маркетинговия опит и на научната литература.

Следващата таблица е съгласно MedDRA системно-органната класификация.

Честотата е определена според следните критерии: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); рядко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); много рядко ($< 1/10,000$), неизвестно (не може да бъде определена от наличните данни).

Стандартни системно-органни класове по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (PTP)* Много чести (PUP)*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Повишена температура	Много рядко
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (алергични реакции)	Много рядко

*Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. PTP = лекувани преди това пациенти, PUP = нелекувани преди това пациенти

За информация по отношение на вирусната безопасност, вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

Честотата, типът и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъдат същите като при възрастните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Досега не са известни симптоми на предозиране с човешки коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични лекарства: кръвни коагулационни фактори.
АТС код: B02BD02

Комплексът фактор VIII/фактор на фон Вилебранд (von Willebrand) се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на фон Вилебранд) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с фактора на фон Вилебранд в кръвообращението на пациента.

Активираният фактор VIII действа като кофактор за активирания фактор IX като 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. Хемофилия А е полово-свързано, наследствено нарушение на коагулацията на кръвта, което се дължи на намалени нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули или вътрешни органи, както спонтанни, така и в резултат от инциденти или хирургични травми. Чрез заместителна терапия се увеличават плазмените нива на фактор VIII, което позволява временна корекция на дефицита на фактора и корекция на склонността към кръвене.

В допълнение към ролята му на протеин, предпазващ фактор VIII, факторът на фон Вилебранд опосредства адхезията на тромбоцитите към мястото на нараняване на кръвоносния съд и играе роля в агрегацията на тромбоцитите.

Има данни от лечението на 16 деца на възраст до 6 годни като получените резултати по отношение на безопасността и ефикасността са в съответствие с опита с по-възрастни пациенти.

Трябва да се отбележи, че средногодишната честота на кръвене (ABR) не е съпоставима между различни концентрации на фактора и между различни клинични проучвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно прилагане, активността на фактор VIII намалява едно- или двукратно експоненциално. Пределното време на полуживот варира между 5 и 22 часа със средна продължителност от около 12 часа. Увеличаването на активността на фактор VIII след прилагане на 1 IU фактор VIII/kg телесно тегло (инкрементно възстановяване) е около 2 % като варира между индивидите (1,5 – 3 %). Установено е средното време на задържане (MRT) от 17 часа (стандартно отклонение 5,5 часа), стандартната площ от данните, допълнени чрез екстраполиране (AUC) е 0,4 h x kg/ml (стандартно отклонение 0,2), средният клирънс е 3 ml/h/kg (стандартно отклонение 1,5 ml/h/kg).

Педиатрична популация

Наличните фармакокинетични данни за педиатричната популация са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Токсикологични изследвания с повторно прилагане на дозите не са правени, тъй като се появяват антители срещу хетероложните протеини.

Прилагане на еднакви дози неколккратно надвишаващи препоръчителната дозировка за човек на килограм телесно тегло не показват токсични ефекти при лабораторни животни. Тестовите на топлинно третиран фактор VIII с поликлонални преципитиращи антители (от зайци) в метод на Ухтерлони и тест за пасивна кутанна анафилаксия на морски свинчета не демонстрират промени в имунологичните реакции в сравнение с необработен продукт.

Мутагенност:

Тъй като клиничният опит не показва данни за туморогенни и мутагенни ефекти, тестове за мутагенност с плазмен коагулационен фактор VIII, експериментални проучвания, особено с хетероложни видове, се считат за безсмислени.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицин

Калциев хлорид

Натриев хидроксид (в малки количества) за коригране на pH

Захароза

Натриев хлорид

Разтворител: вода за инжекции 10 ml.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, разтворители и разредители с изключение на посочените в точка 6.1.

6.3 Срок на годност

3 години.

Химичната и физична стабилност при употреба на разтворения продукт е демонстрирана за 8 часа при 25° С. От микробиологична гледна точка продуктът следва да бъде използван веднага. Ако не бъде приложен незабавно, съхранението му във флакона на стайна температура не трябва да надвишава 8 часа. Продуктът трябва да се използва незабавно след като е прехвърлен в спринцовката (вижте също точка 6.6).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2° С – 8° С). Да не се замразява. Флаконът да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

В рамките на срока на годност Бериате може да бъде съхраняван при температура до 25° С, за период с обща продължителност от 1 месец. Отделните периоди на съхранение при стайна температура трябва да се документират, за да се спази съответствието с изискването за период до 1 месец.

НЕ излагайте флаконите на директно загряване. Флаконите не бива да бъдат загрявани над телесна температура (37° С).

За условията на съхранение на лекарствения продукт след разтваряне вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първични опаковки:

Флакон от безцветно стъкло (Тип I), затворен под вакуум с гумена (бромобутилова) запушалка, алуминиева капачка и пластмасов (полипропиленов) диск.

Опаковки:

Кутия от 1000 IU съдържа:

1 флакон с прах

1 флакон с 10 ml вода за инжекции

1 филтърно прехвърлящо изделие 20/20

Набор за разтваряне и приложение (първична кутия):

1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml

1 набор за венепункция

2 тампона, напоени със спирт

1 нестерилна лепенка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа






Начин на приложение

Общи инструкции


- Разтворът трябва да бъде безцветен или леко опалесциращ. Понякога във флакона могат да се появят частици. Филтърът, включен в прехвърлящото изделие Mix2Vial, премахва тези частици. Филтруването не оказва влияние върху изчисляването на дозировката. След филтруване и изтегляне (вижте по-долу) на разтворения продукт в спринцовката, продуктът в спринцовката трябва да се прегледа визуално за частици и промяна на цвета преди прилагането. Не използвайте разтвори в спринцовката, които са мътни или имат частици.
- Продуктът трябва да се използва незабавно след като е прехвърлен в спринцовката. **Не** съхранявайте продуктът в спринцовката.
- Разтварянето и изтеглянето трябва да се извършва в асептични условия.

Разтваряне:



Затоплете разтворителя до стайна температура. Уверете се, че капачките, свалящи се с палец, са отстранени от флаконите на продукта и разтворителя, че гумените запушалки са обработени с асептичен разтвор, и че са оставени да изсъхнат преди да отворите опаковката на Mix2Vial.

 1	1. Отворете опаковката на Mix2Vial, като отстраните капачката. Не изваждайте Mix2Vial от блистерната опаковка!
 2	2. Поставете флакона с разтворителя върху равна, чиста повърхност и го задръжте здраво. Вземете Mix2Vial, както си е в блистерната опаковка, и натиснете издадената част в края на синия адаптор право надолу през гумената запушалка на флакона с разтворителя.
 3	3. Внимателно отстранете блистерната опаковка от Mix2Vial набора, като държите ръба и издърпате вертикално право нагоре. Уверете се, че сте отстранили само опаковката, а не Mix2Vial устройството.
 4	4. Поставете флакона с продукта на равна и стабилна повърхност. Обърнете обратно флакона с разтворителя, с прикрепения към него Mix2Vial набор, и натиснете издадената част в края на прозрачния адаптор право надолу през гумената запушалка на флакона с продукта. Разтворителят ще изтече веднага във флакона с продукта.
 5	5. Хванете с едната ръка Mix2Vial набора откъм страната на продукта, а с другата ръка - откъм страната на разтворителя, и внимателно завъртете обратно на часовниковата стрелка, за да разделите набора на две части. Изхвърлете флакона на разтворителя, с прикрепения към него син Mix2Vial адаптор
 6	6. Завъртете внимателно флакона с продукта с прикрепен към него прозрачен адаптор, докато веществото се разтвори напълно. Не разклащайте.



 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Както флаконът на продукта е изправен, свържете спринцовката към мястото със заключващ механизъм тип Luer върху Mix2Vial. Инжектирайте въздух във флакона с продукта.</p>
--	---

Изтегляне и приложение:

 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>8. Като държите натиснато буталото на спринцовката, обърнете системата наопаки и изтеглете разтвора в спринцовката като бавно изтеглете буталото на спринцовката надолу.</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9. Сега разтворът е прехвърлен в спринцовката, хванете здраво спринцовката (като буталото на спринцовката сочи надолу) и разкачете прозрачния Mix2Vial адаптор от спринцовката като развинтите обратно на часовниковата стрелка.</p>

За инжектиране на Бериате се препоръчва използване на пластмасови спринцовки за еднократна употреба, тъй като матовите стъклени повърхности на изцяло стъклените спринцовки са склонни да залепват с разтвори от такъв тип.

Въвеждайте разтвора бавно във вената (вижте точка 4.2), като внимавате да не навлиза кръв в спринцовката. Като използвате комплекта за венепункция, който се предоставя с продукта, вкарайте иглата във вената. Оставете кръвта да протече обратно към края на тръбата. Прикрепете спринцовката към нареза на заключващия край на комплекта за венепункция.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20150023

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 януари 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Дата на последна актуализация: август 2019

