

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-16103-У	15.03.04
№ 21/31.01.04	<i>[Signature]</i>
МЕДИЦИНА	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FEIBA NF 500 U / 1000 U, powder and solvent for solution for injection
Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity

ФЕЙБА НФ 500 U / 1000 U, прах и разтворител за инжекционен разтвор
Активност, заобикаляща инхибитора на Фактор VIII

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

FEIBA се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор, съдържащ 200-600mg (400-1200mg) човешки плазмен протеин заедно с 500 U* (1000 U) активност, заобикаляща инхибитора на Фактор VIII в един флакон.

Готовият разтвор има активност около 25 U/ml (за опаковка от 500 U) или 50 U/ml (за опаковка от 1000 U) след разтваряне с 20 ml вода за инжекции.

FEIBA съдържа също и факторите II, IX и X предимно в неактивирана форма, както и активиран фактор VII; кръвосъсирващият антиген на Фактор VIII (F VIII C: Ag) присъства в концентрация до 0,1 U/1 U FEIBA. Факторите на каликреин-кининовата система присъстват само в следи или изобщо не се съдържат.

* Разтвор, съдържащ 1U FEIBA скъсява активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) на плазма, съдържаща инхибитор на фактор VIII до 50% от изходната стойност (бланк).

За помощните вещества вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор
 Продуктът се предлага като лиофилизиран прах или ронливо твърдо вещество с бял до белезникав или бледо зелен цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

1. Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А и с инхибитор срещу фактор VIII.
2. Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия В и с инхибитор срещу фактор IX.
3. Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти без хемофилия с придобити инхибитори срещу факторите VIII, IX и XI.

FEIBA се прилага също и в комбинация с фактор VIII концентрат за продължително лечение за предотвратяване на внезапен кръвоизлив по време на ITI.

В три случая FEIBA е прилаган също и при пациенти с инхибитор срещу фактор на von Willebrand.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под ръководството и наблюдението на лекар специалист по хемофилия.

Дозировка

Дозировката и продължителността на лечението зависят от тежестта на нарушението, локализацията и степента на кръвоизлива и клиничното състояние на пациента.

Дозировката и честотата на приложение трябва винаги да се определят според клиничната ефикасност във всеки отделен случай.

Като общо правило се препоръчва доза от 50 U до 100 U FEIBA на килограм телесно тегло (т.т.), без обаче да се надвишава еднократната доза от 100 U/kg т.т. и дневна доза от 200 U/kg т.т.

Мониторинг

Хемостазните тестове като време на съсирване (WBCT), тромбеластограма (TEG, r-стойност) и активирано парциално тромбoplastиново време (a PTT) обикновено показват само леко скъсяване и могат да не са в съответствие с хода на клиничното подобрене. Следователно тези тестове имат ограничена стойност при мониторирането на лечението с FEIBA.

1. Спонтанен кръвоизлив

Ставни, мускулни и мекотъкани кръвоизливи

При леки до умерено силни кръвоизливи се препоръчва доза от 50-75 U/kg т.т., приложени през 12-часови интервали. Лечението трябва да продължи до появата на явни признаци за клинично подобрене като отзвучаване на болката, намаляване на отока или раздвижване на ставата.

При големи мускулни и мекотъкани кръвоизливи, като например ретроперитонеален кръвоизлив, се препоръчва доза от 100 U/kg т.т. през 12-часови интервали.

Кръвоизливи от лигавици

Препоръчва се доза от 50 U/kg т.т., която се прилага на всеки 6 часа успоредно с внимателно мониториране на пациента (локализация на видимия кръвоизлив, повторно определяне на хематокрита). Ако кръвоизливът не се овладява, дозата може да бъде увеличена до 100 U/kg т.т. (Да не се превишава максималната дневна доза от 200 U/kg т.т.).

Други тежки кръвоизливи

Тежки кръвоизливи, като кръвоизливи в ЦНС, се овладяват ефективно с дози от 100 U/kg т.т., приложени през 12-часови интервали. В отделни случаи FEIBA може да се приложи и през интервали от 6 часа до постигане на ясно изразено клинично подобрене. (Да не се надвишава максималната дневна доза от 200 U/kg т.т.).

2. Хирургически операции

Трябва да се прилагат по 50-100 U/kg т.т. през интервали от поне 6 часа, като се внимава да не се превишава максималната дневна доза от 200 U/kg.



3. Профилактика

Профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А с инхибитори е извършвана по време на терапия за имунен толеранс (immune tolerance therapy ИТТ) или след неуспешна ИТТ.

При пациенти с висок инхибиторен отговор и с анамнеза за чести кръвоизливи, FEIBA може да се прилага едновременно с фактор VIII концентрат в дози от 50 до 100 U/kg т.т. два пъти дневно до намаление на инхибитора на фактор VIII до 1 В.У.*

Ако имунен толеранс не може да бъде индуциран с висока доза фактор VIII, може да се започне монотерапия с 50 до 100 U/kg т.т. три пъти седмично за профилактика на кръвоизлива.

* 1 Бетезда единица (1 ВU) се определя като това количество антитяло, което ще неутрализира 50% от активността на Фактор VIII на пряко смесена човешка плазма след инкубация за 2 часа на 37°C.

Начин на приложение

Продуктът се разтваря по начин, описан в точка б.б. и разтвора се инжектира бавно. Скоростта на прилагане не трябва да причинява дискомфорт на пациента и не трябва да надвишава максимума от 2 U/kg т.т. за минута.

4.3 **Противопоказания**

В зависимост от лечебните алтернативи, споменатите по-долу противопоказания трябва да бъдат разглеждани като относителни или абсолютни.

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

В следните случаи FEIBA трябва да се прилага само, ако например, не може да се очаква отговор след лечение с концентрат на съответния кръвосъсирващ фактор, поради наличие на много висок титър на инхибитора.

- Дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК):

При пациенти с лабораторни и/или клинични показатели, които ясно показват чернодробно увреждане: поради забавения клирънс на активираните кръвосъсирващи фактори тези пациенти са с повишен риск за развитие на ДИК.

- Инфаркт на миокарда, остра тромбоза и/или емболия:

При пациенти с предполагаема или окончателна диагноза за коронарно сърдечно заболяване, както и при пациенти с остра тромбоза и/или емболия, приложението на FEIBA е показано единствено при животозастрашаващи кръвоизливи.

4.4 **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Подобно на други протеинови продукти за интравенозно приложение са възможни алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните симптоми на реакциите на свръхчувствителност, включващи обрив, пруритус, генерализирана уртикария, стягане в гърдния кош, хрипове и хипотония. При поява на такива симптоми, те трябва да бъдат предупреждени незабавно да прекратят употребата на продукта и да се свържат с лекаря си.



В случай на анафилактичен шок, лечението на шока трябва да бъде съобразено със съвременните медицински стандарти.

Тъй като количеството натрий в максималната дневна доза може да превиши 200 mg, специално внимание трябва да се обърне на пациентите, спазващи бедна на сол диета.

Не трябва да се надвишават еднократни дози от 100 U/kg т.т. и дневни дози от 200 U/kg т.т. Пациенти, получаващи еднократни дози от 100 U/kg т.т. трябва да бъдат мониторирани за развитие на ДИК или за симптоми на остра коронарна исхемия. Високи дози FEIBA трябва да се прилагат само толкова продължително, колкото е абсолютно необходимо за овладяване на кръвоизлива.

В случай на значителни клинични промени в артериалното налягане, пулсовата честота, респираторен дистрес, гръдна болка и кашлица, инфузията трябва да бъде спряна незабавно и да се предприемат съответни диагностични и терапевтични мерки. Лабораторните резултати показателни за развитие на ДИК са понижено ниво на фибриногена, понижен брой на тромбоцитите и/или наличие на фибрин/фибриноген деградационни продукти (FDP).

Няма достатъчно данни за приложението на FEIBA при деца под 6-годишна възраст. Образуването на инхибитори, обаче е често усложнение при провеждането на фактор VIII заместителна терапия при деца с хемофилия. Проведените проучвания показват добри резултати от приложението на FEIBA при малки деца.

Наличие на инхибитори

При пациенти, които не страдат от хемофилия, но са с установени инхибитори към факторите на кръвосъсирването, може да има тенденция за кръвоизливи и повишен риск от развитие на тромбози.

Лабораторни тестове и клинична ефикасност

In vitro тестовете за контролиране на ефикасността като активирано парциално тромбoplastиново време (а PTT), време на съсирване (WBCT) и тромбоеластограма (TEG) могат да не съответстват на клиничното подобрене. Поради тази причина, опитите да бъдат нормализирани тези стойности чрез увеличаване дозата на FEIBA могат да се окажат неуспешни и в голяма степен обезсърчителни поради потенциалния риск от развитие на ДИК чрез предозиране.

Значение на броя на тромбоцитите

В случай на неадекватен отговор към лечението с FEIBA се препоръчва да бъде изследван броят на тромбоцитите, тъй като за ефективното действие на FEIBA е необходим достатъчно висок брой от функционално интактни тромбоцити.

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, възникващи в резултат от използване на медицински продукти, приготвени от човешка кръв или плазма включват подбор на донорите, скрининг на отделните дарявания и на сборната плазма за специфични маркери за инфекция, както и включването на ефективни производствени етапи за вирусно инактивиране/отстраняване. Въпреки това, когато се прилагат продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността от предаване на инфекциозни агенти. Това се отнася както за неизвестни или новопоявили се вируси, така и за други патогени.



Приема се, че прилаганите мерки са ефикасни срещу вируси с липидна обвивка, като например HIV, HBV и HCV, както и срещу вируси без липидна обвивка, като например HAV. Прилаганите мерки може да имат ограничена ефикасност спрямо вируси без липидна обвивка, като например parvovirus B19. Инфекциите, причинявани от parvovirus B19 може да протекат тежко при бременни (инфекции на плода) и при лица с имунен дефицит или повишена еритропоеза (напр. при хемолитична анемия).

При пациенти, при които редовно/многократно се прилагат концентрати на коагулационните фактори, получени от плазма трябва да се препоръчват подходящи ваксинации. Препоръчва се ваксиниране срещу хепатити А и В. Настоячиво се препоръчва да се отбелязва името на продукта и партидният номер при всяко приложение на продукта.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва употребата на антифибринолитици като епсилон-аминокапронова киселина в комбинация с FEIBA.

Ако е показано лечение с антифибринолитици като епсилон-аминокапронова киселина и FEIBA, интервалът между приложението на двете лекарства трябва да бъде най-малко 6 часа.

4.6 Бременност и кърмене

Експериментални проучвания на животни за влиянието на FEIBA върху репродуктивната способност не са провеждани, като се има предвид че хемофилията е рядко срещана при жените. Няма данни за приложението на FEIBA по време на бременност и кърмене. Поради повишения риск от тромбози по време на бременност, FEIBA трябва да се прилага само под внимателно медицинско мониториране и когато не съществува друга алтернативна терапия.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

FEIBA не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Не са съобщавани нежелани реакции свързани с FEIBA от клинични проучвания. Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции се базират на пост-маркетинговия опит от приложението на FEIBA. Тяхната честота е определена въз основа на следните критерии: много чести ($\geq 1/10$), чести ($< 1/10$ до $\geq 1/100$), нечести ($< 1/100$ до $\geq 1/1,000$), редки ($< 1/1,000$ до $\geq 1/10,000$) и много редки ($< 1/10,000$).

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции отразяват вида на нежеланите реакции, които могат да бъдат съобщавани за FEIBA. Тяхната честота е $< 1/10,000$, т.е. много редки.

Нарушения на кръвта и лимфната система

- Дисеминирана интраваскуларна коагулация

Сърдечни нарушения

- Инфаркт на миокарда



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Остра болка

Нарушения на имунната система

- Анафилаксия, реакции на свръхчувствителност (включително алергични реакции), уртикария

Нарушения на нервната система

- Вкочаненост на лицето и крайниците (хипоестезия)

Съдови нарушения

- * Спадане на кръвното налягане (хипотензия), тромбоемболични усложнения

Бързото венозно инжектиране или инфузия могат да причинят остра болка и вкочаненост на лицето и крайниците, както и понижаване на кръвното налягане.

Установено е, че миокарден инфаркт може да настъпи след приложението на дози, превишаващи максималната дневна доза и/или продължително приложение, и/или при наличие на рискови фактори, предразполагащи към тромбоемболични усложнения.

За безопасността по отношение на трансмисивни инфекции, виж 4.4

4.9 Предозиране

Предозирането на FEIBA може да повиши риска от настъпване на нежелани реакции като тромбоемболия, дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК) или инфаркт на миокарда (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: активиран протромбинов комплекс срещу фактор VIII антитела, АТС код: B02BD03.

Въпреки че FEIBA е разработен в началото на 1970-години и неговата активност, заобикаляща инхибитора на Фактор VIII е доказана *in vitro* и *in vivo*, активната му съставка е все още обект на научен дебат. Въпреки това, най-новите научни разработки показват ролята на специфичните компоненти от активирания протромбинов комплекс - зимоген протромбин (F II) и активирания фактор X (FXa) комплекс, в начина на действие на FEIBA.

5.2 Фармакокинетични свойства

Тъй като FEIBA е съставена от различни коагулационни фактори с различни стойности за времето на полуживот на отделните компоненти, не е възможно да се даде окончателно становище по отношение на фармакокинетичните свойства на FEIBA.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на проучванията за остра токсичност при мишки без фактор VIII и при нормални мишки и плъхове с дози превишаващи максималната дневна доза при хора (т.е. >200 U/kg т.т.), може да се направи заключение, че нежеланите реакции, свързани с FEIBA



са предимно в резултат на хиперкоагулацията, индуцирана от фармакологичните свойства на продукта.

Проучването за хронична токсичност при животни е неприложимо, поради взаимодействие с образуваните антитела към хетероложния протеин.

Тъй като не е установено, че човешките плазмени протеини притежават туморогенни или мутагенни ефекти, експерименталните проучвания особено при хетероложни видове не са необходими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Прах

Натриев хлорид

Натриев цитрат

Разтворител

Стерилна вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители. Трябва да се използва само приложението набор за приложение.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 2 години. Данните за стабилност потвърждават, че готовият разтвор е стабилен за 3 часа при 20°C - 25°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно след приготвяне на разтвора.

Разтвореният продукт не трябва да се връща за съхранение в хладилник.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура от 2° C до 8° C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

В рамките на посочения срок на годност продуктът може да се съхранява на стайна температура (до 25°C), еднократно за период от 6 месеца. Началото на съхранение на стайна температура трябва да бъде отбелязано върху опаковката. В края на този период, продуктът трябва да бъде използван или изхвърлен.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

FEIBA се предлага във флакони с номинално съдържание съответно 500 U и 1000 U активност, заобикаляща инхибитора на фактор VIII, които се разтварят с 20ml вода за инжекции. Флаконите с продукта и разтворителя са от повърхностно обработено стъкло от втори хидролитичен клас със запушалки от бутилов каучук.

Всяка опаковка съдържа също: 1 ВАХЖЕСТ (за разтваряне без игла) или набор от: 1 филтърна игла, 1 трансферна игла, 1 аерираща игла, 1 еднократна спринцовка, 1 еднократна игла и 1 една игла тип бъртерфлай с крилца.



6.6 Инструкции и препоръки при употреба

FEIBA трябва да се разтвори непосредствено преди употреба. Готовият разтвор трябва да се използва веднага, тъй като продуктът не съдържа консерванти. Да не се използват разтвори, които са мътни или имат утайки. Препоръчително е да се промие общия венозен път с изотоничен физиологичен разтвор преди и след инфузия на FEIBA.

ВАРИАНТ А (КОГАТО ВАХЈЕСТ СЕ ПРЕДЛАГА С ПРОДУКТА):

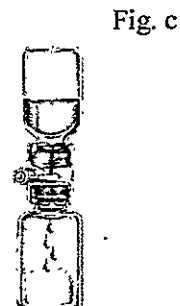
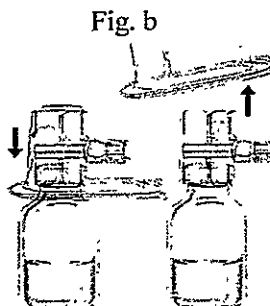
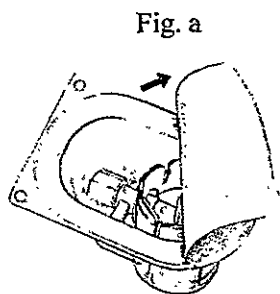
Разтваряне на лиофилизата: да се спазват правилата за асептична техника

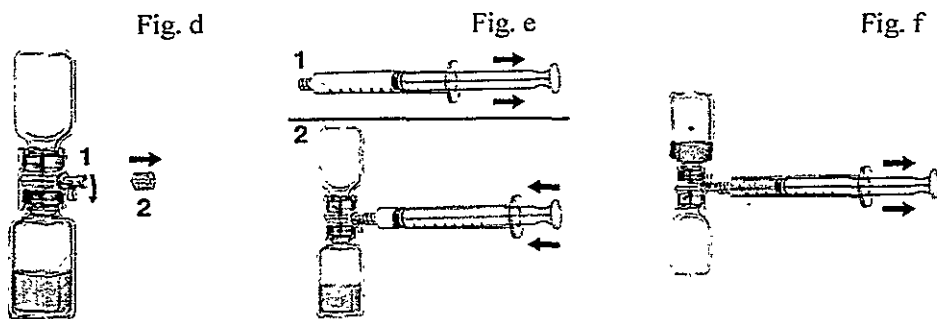
1. Затоплете още неотворения флакон, съдържащ разтворителя (стерилна вода за инжекции) до стайна температура.
2. Отстранете защитните капачки на флакона с FEIBA и флакона с разтворителя и дезинфекцирайте двете каучукови запушалки.
3. Отворете опаковката на ВАХЈЕСТ като внимателно отстраните хартиеното капаче и внимавайте да не докосвате вътрешността (Фиг.а).
4. Не изваждайте приспособлението от опаковката. Опаковката се обръща над флакона с разтворителя и пластмасовия спайк се въвежда в центъра през запушалката. Отстранете и изхвърлете празната опаковка на ВАХЈЕСТ (Фиг.б).
5. Бързо обърнете флакона с разтворителя и ВАХЈЕСТ така, че флаконът с разтворителя да застане върху приспособлението и вкарайте белия пластмасов спайк през запушалката във флакона с FEIBA. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с лиофилизата (Фиг.с).
6. Внимателно разклащайте флакона до пълното разтваряне на веществото. Уверете се, че FEIBA е напълно разтворен, тъй като в противен случай активното вещество няма да премине през филтъра на приспособлението.

Инжектиране /Инфузия:

1. Завъртете капачето на ВАХЈЕСТ надолу (в посока към флакона с FEIBA) и свалете капачето (Фиг.д).
2. Преди прикрепянето на спринцовката, изтеглете буталото, за да влезе въздух. Съединете спринцовката към ВАХЈЕСТ и инжектирайте въздуха във флакона с FEIBA (Фиг.е).
3. Докато връщате буталото в изходно положение, обърнете системата така, че флакона с FEIBA да е отгоре. Изтеглете концентрата в спринцовката чрез бавно изтегляне на буталото (Фиг.ф).
4. Върнете ВАХЈЕСТ към неговото първоначално положение и отстранете спринцовката.

Да не се превишава скорост на инжектиране/инфузия от 2 U/kg т.т. FEIBA в минута.





ВАРИАНТ В (КОГАТО ПРОДУКТА СЕ ПРЕДЛАГА С ФИЛТЪРНА ИГЛА, ТРАНСФЕРНА ИГЛА И ВЪЗДУШНА ИГЛА ПРЕДНАЗНАЧЕНИ ЗА РАЗТВАРЯНЕ ВМЕСТО ВАХЪЕСТ):

Разтваряне на лиофилизата: да се спазват правилата за асептична техника

1. Затоплете все още неотворения флакон, съдържащ разтворителя (стерилна вода за инжекции) до стайна температура.
2. Отстранете защитните капачки от флакона с FEIBA и флакона с разтворителя (Фиг.1) и дезинфекцирайте двете каучукови запушалки.
3. Отстранете защитното капаче от единия край на трансферната игла чрез усукване и издърпване (Фиг.2). Вкарайте така освободената игла през каучуковата запушалка във флакона с разтворителя (Фиг.3).
4. Отстранете защитното капаче от другия край на трансферната игла, като внимавате да не докоснете освободения край.
5. Обърнете флакона с разтворителя над флакона с FEIBA и вкарайте свободния край на трансферната игла през каучуковата запушалка на флакона с концентрата (Фиг.4). Вакуумът от флакона с концентрата ще изтегли разтворителя.
6. Разделете двата флакона като отстраните иглата от флакона с FEIBA (Фиг.5). Внимателно разклатете флакона с FEIBA до пълното разтваряне на лиофилизата.
7. След пълното разтваряне въведете приложената въздушна игла (Фиг.6) и всички мехури ще изчезнат. Отстранете аериращата игла.

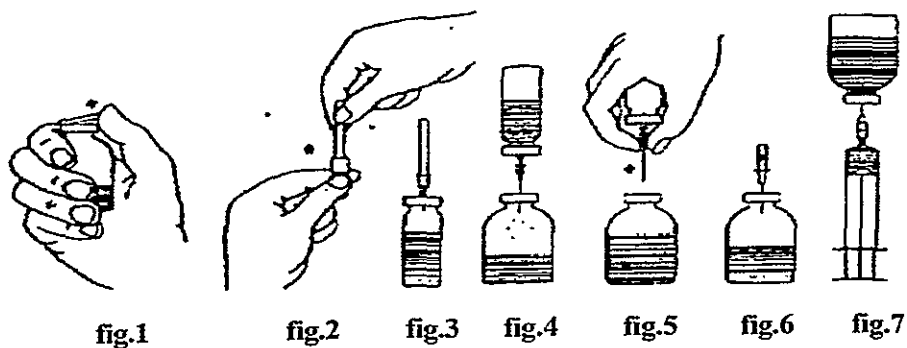
Инжектиране/Инфузия:

1. Отстранете защитното капаче на намиращата се в опаковката филтърна игла чрез усукване и издърпване и поставете иглата върху стерилната еднократна спринцовка. Изтеглете разтвора в спринцовката (Фиг.7).
2. Разделете филтърната игла от спринцовката и бавно инжектирайте разтвора интравенозно с помощта на намиращия се в опаковката криловиден набор за инжектиране (или с предназначенията игла за еднократна употреба).

Ако използвате други консумативи/изделия вместо тези, които са приложени в опаковката с FEIBA, осигурете използването на подходящ филтър.

Да не се превишава скорост на инжектиране/инфузия от 2 U/kg т.т. FEIBA в минута.





Изхвърлете останалия неизползван разтвор или неизползваните консумативи в съответствие с местните изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА.

Baxter AG
 Industriestrasse 67
 A - 1221 Vienna, Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛСАХМ.

9700043 за FEIBA 500 U
 9700044 за FEIBA 1000 U

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ.

05.02.1997

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА.

02.2006

