

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150289
Разрешение №	30-09-2024
BG/MA/MP -	66652
Собрание №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФЕЙБА 25 U/ml прах и разтворител за инфузионен разтвор
 FEIBA 25 U/ml powder and solvent for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: Активност, заобикаляща инхибитора на фактор VIII
 1 ml съдържа 25 U* активност, заобикаляща инхибитора на фактор VIII.

1 флакон ФЕЙБА 25 U/ml съдържа 500 U активност, заобикаляща инхибитора на фактор VIII в 200 - 600 mg човешки плазмен протеин. ФЕЙБА съдържа също факторите II, IX и X предимно в неактивирана форма, както и активиран фактор VII. Коагулационният антиген на фактор VIII (F VIII C:Ag) е наличен в концентрация до 0,1 U/l U ФЕЙБА. Факторите на каликреин-кининовата система са налични само като следи или изобщо не се съдържат.

*1 единица ФЕЙБА скъсява активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) на плазма, съдържаща инхибитори на фактор VIII, до 50% от буферната стойност (бланк).

Помощни вещества с известно действие:

ФЕЙБА съдържа приблизително 80 mg натрий във флакон.
 За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор
 Бял, белезникав или бледозелен прах. Готовият за употреба разтвор е с pH между 6,8 и 7,3.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А с наличие на инхибитори.
- Лечение на кръвоизливи при пациенти с хемофилия В с наличие на инхибитори.
- Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти без хемофилия, но с придобити инхибитори на фактор VIII.
- Профилактика при хирургични интервенции при пациенти с хемофилия А с инхибитори.

ФЕЙБА може да се използва за всички възрастови групи.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и контролира от лекар с опит в лечението на нарушение на



кръвосъсирването. |

Дозировка

Дозировката и продължителността на лечението зависят от тежестта на хемостатичното нарушение, локализацията и степента на кръвоизлива, както и от 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 - 100 U ФЕЙБА на kg телесно тегло, без обаче да се надвишава еднократна доза от 100 U/kg телесно тегло и максимална дневна доза от 200 U/kg телесно тегло, освен ако тежестта на кръвоизлива не изисква и не оправдава използването на по-високи дози. Вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

Опитът при деца на възраст под 6 години е ограничен. Дозовият режим за възрастни трябва да бъде адаптиран към клиничното състояние на детето.

1) Спонтанен кръвоизлив

Ставни, мускулни и мекотъканни кръвоизливи

При леки до умерено тежки кръвоизливи се препоръчва доза от 50 - 75 U/kg телесно тегло на 12-часови интервали. Лечението трябва да продължи до явно подобрение на клиничните симптоми, напр. намаляване на болката, намаляване на отока или раздвижване на ставата.

При тежки мускулни и мекотъканни кръвоизливи, напр. ретроперитонеални се препоръчва доза от 100 U/kg телесно тегло на 12-часови интервали.

Кръвоизливи от лигавици

Препоръчва се доза от 50 U/kg телесно тегло на всеки 6 часа при внимателно наблюдение на пациента (визуален контрол на кръвоизлива, повторно определяне на хематокрита). Ако кръвоизливът не спира, дозата може да бъде увеличена до 100 U/kg телесно тегло, без обаче да се надвишава дневна доза от 200 U/kg телесно тегло.

Други тежки кръвоизливи

При тежки кръвоизливи, като например в ЦНС се препоръчва доза от 100 U/kg телесно тегло на 12-часови интервали. В отделни случаи ФЕЙБА може да се приложи на 6-часови интервали до постигане на ясно изразено клинично подобрение. (Не трябва да се надвишава максималната дневна доза от 200 U/kg телесно тегло!).

2) Хирургични операции

При хирургични интервенции предоперативно може да се приложи първоначална доза от 100 U/kg телесно тегло, като след 6 - 12 часа може да се приложи допълнителна доза от 50 - 100 U/kg телесно тегло. Като следоперативна поддържаща доза може да се прилагат 50 - 100 U/kg телесно тегло на 6 - 12-часови интервали. Дозировката, интервалите между дозите и продължителността на пред- и следоперативното лечение се определят според хирургичната интервенция, общото състояние на пациента и клиничната ефикасност във всеки отделен случай. (Не трябва да се надвишава максималната дневна доза от 200 U/kg телесно тегло!).

3) Профилактика при пациенти с хемофилия А с наличие на инхибитори

Профилактика на кръвоизливи при пациенти с висок титър на инхибитори и чести кръвоизливи след неуспешна индукция на имунен толеранс (ITI) или когато не е обмисляна ITI: Препоръчва се доза от 70 - 100 U/kg телесно тегло през ден. При необходимост дозата може да бъде увеличена до 100 U/kg телесно тегло на ден или да бъде намалена постепенно.



Профилактика на кръвоизливи при пациенти с висок титър на инхибитори по време на индукция на имунен толеранс (ITI):

ФЕЙБА може да се прилага едновременно с фактор VIII в дози от 50 - 100 U/kg телесно тегло два пъти дневно, докато титърът на инхибиторите на фактор VIII не се понижи до <2 BU*.

1 Бетезда единица (BU) се определя като количеството антитела, което инхибира 50% от активността на фактор VIII в инкубирана плазма (2 h на 37°C).

4) Употреба на ФЕЙБА при специални групи пациенти

За информация относно пациентите с хемофилия В с наличие на инхибитор на фактор IX вижте точка 5.1.

В комбинация с концентрат на фактор VIII ФЕЙБА е използван също за дългосрочно лечение с цел постигане на пълно и постоянно елиминиране на инхибитора на фактор VIII.

Мониториране

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

Поради комплексния механизъм на действие, директно мониториране на активните вещества е невъзможно. Коагулационните тестове като време на съсирване на цяла кръв (WBCT), тромбеластограма (TEG, г-стойност) и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), обикновено показват само леко скъсяване и могат да не са в съответствие с хода на клиничното подобрене. Следователно тези тестове имат ограничена стойност при мониториране на лечението с ФЕЙБА. Вижте точка 4.4.

Начин на приложение

Бавно интравенозно прилагане чрез инфузия. ФЕЙБА трябва да се влива със скорост на инфузия от 2 U/kg телесно тегло в минута..

За инструкции за разтварянето на продукта, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

При наличие на терапевтични алтернативи, ФЕЙБА не трябва да се използва в следните ситуации:

- Свръхчувствителност към активната съставка или някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1. или към някоя от съставките.
- Дисеминирана интравазална коагулация (ДИК).
- Остра тромбоза или емболия (включително инфаркт на миокарда).

Вижте точка 4.4.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ



Реакции на свръхчувствителност

ФЕЙБА може да доведе до реакции на свръхчувствителност от алергичен тип, които включват уртикария, ангиоедем, стомашно-чревни прояви, бронхоспазм и хипотония. Тези реакции могат да бъдат тежки и системни (напр. анафилаксия с уртикария и ангиоедем, бронхоспазм и циркулаторен шок). Има също съобщения за други инфузионни реакции като например втрисане, пирексия и хипертония.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, например еритем, кожен обрив, генерализирана уртикария, сърбеж, затруднено дишане/диспнея, стягане в гърдите, общо неразположение, замаяност и понижение на кръвното налягане до алергичен шок.

При първите признаци или симптоми на инфузионна реакция/реакция на свръхчувствителност приложението на ФЕЙБА трябва да се спре и да се предприеме съответно лечение. Когато се обмисля повторно приложение на ФЕЙБА при пациенти със съмнение за свръхчувствителност към продукта или към някоя от съставките, трябва внимателно да се преценят очакваната полза и рискът от повторното приложение, като се имат предвид известният или подозиран тип свръхчувствителност на пациента (алергичен или не), включително потенциалното лечение и/или профилактика, или алтернативни лечебни средства.

Тромботични и тромбоемболични събития

В хода на лечението с ФЕЙБА са се проявявали тромботични и тромбоемболични събития, включително дисеминирана интравасална коагулация (ДИК), венозна тромбоза, белодробна емболия, инфаркт на миокарда и инсулт.

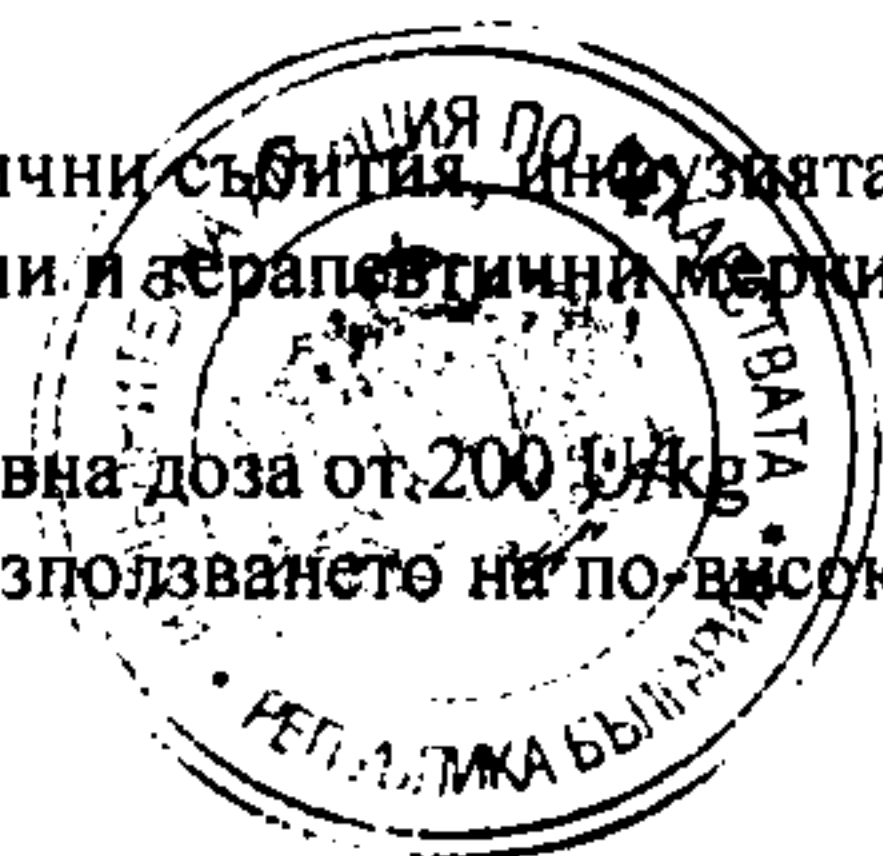
Някои от тези събития се проявяват при дози над 200 U/kg/ден или при пациенти с други рискови фактори (включително ДИК, напреднала атеросклероза, травма с размачкване или септицемия) за тромбоемболични събития. Едновременното лечение с рекомбинантен фактор VIIa (rFVIIa) вероятно повишава риска от развитие на тромбоемболично събитие. Рискът от тромботични и тромбоемболични събития може да се повиши при високи дози ФЕЙБА. При лечение на пациенти с вродена и придобита хемофилия винаги трябва да се има предвид възможното наличие на такива рискови фактори.

ФЕЙБА трябва да се използва с особено внимание и само при липса на терапевтични алтернативи при пациенти с повишен риск от тромбоемболични усложнения. Това включва, но не се ограничава до пациенти с анамнеза за исхемична болест на сърцето, чернодробно заболяване, ДИК, артериална или венозна тромбоза, следоперативна имобилизация, пациенти в старческа възраст и новородени.

В клиничните проучвания на ФЕЙБА не е съобщавана тромботична микроангиопатия (ТМА). Случаи на ТМА са съобщени в клинично изпитване на емицизумаб, където участници получават ФЕЙБА като част от схема за лечение на пробивно кървене (breakthrough bleeding). Безопасността и ефикасността на ФЕЙБА за пробивни кръвоизливи при пациенти, получаващи емицизумаб, не е установена. Поради това, при назначаване на ФЕЙБА на пациенти с експозиция на емицизумаб е необходима оценка на съотношението полза-риск и ако лечението с ФЕЙБА се приеме за необходимо при пациенти, получаващи емицизумаб, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани от техните лекари (вижте също точка 4.5).

Ако се наблюдават признаци или симптоми на тромботични и тромбоемболични събития, инфузията трябва да бъде спряна незабавно и да се предприемат съответни диагностични и терапевтични мерки.

Не трябва да се надвишават еднократна доза от 100 U/kg телесно тегло и дневна доза от 200 U/kg телесно тегло, освен ако тежестта на кръвоизлива не налага и не оправдава използването на по-високи



доза.

Когато се използва за кръвоспиране, продуктът трябва да се прилага само докато е абсолютно необходим за постигане на терапевтичната цел.

Контролиране на лечението

Не трябва да се надвишават отделни дози от 100 U/kg телесно тегло и дневни дози от 200 U/kg телесно тегло. Пациентите, на които се прилагат 100 U/kg телесно тегло или повече, трябва да бъдат контролирани внимателно, особено за развитие на ДИК и/или остра коронарна исхемия, както и за симптоми на други тромботични или тромбоемболични събития. Високи дози ФЕЙБА трябва да се прилагат само докато е абсолютно необходимо за спиране на кръвоизлива.

Ако възникнат клинично значими промени в кръвното налягане или пулсовата честота, респираторен дистрес, кашлица или гръдна болка, инфузията трябва да бъде спряна незабавно и да се предприемат съответни диагностични и терапевтични мерки. Лабораторните резултати, показателни за ДИК са понижение на фибриногена, понижен общ брой тромбоцити и/или наличие на продукти от разграждането на фибрина/фибриногена (FDP). Друг показател за ДИК е ясно изразеното удължаване на тромбиновото време, протромбиновото време или aPTT. При пациенти с инхибиторна хемофилия или с придобити инхибитори на фактори VIII, IX и/или XI, основното заболяване удължава aPTT.

При лекувани с ФЕЙБА пациенти с инхибиторна хемофилия или с придобити инхибитори на коагулационните фактори, може да има повишена склонност към кръвоизливи, както и едновременно с това - по-висок риск от тромбоза.

Лабораторни изследвания и клинична ефикасност

In vitro тестовете за доказване на ефикасност като например aPTT, време на съсирване (WBST) и тромбеластограма (ТЕС) не съответстват непременно на клиничната картина. Затова опитите да бъдат нормализирани тези стойности чрез увеличаване на дозата на ФЕЙБА могат да се окажат неуспешни и даже се отхвърлят, поради потенциалния риск от развитие на ДИК чрез предозиране.

Значение на общия брой тромбоцити

В случай на недостатъчно повлияване от лечението с ФЕЙБА се препоръчва определяне на общия брой тромбоцити, тъй като за ефикасност на ФЕЙБА е необходим достатъчен брой функционално пълноценни тромбоцити.

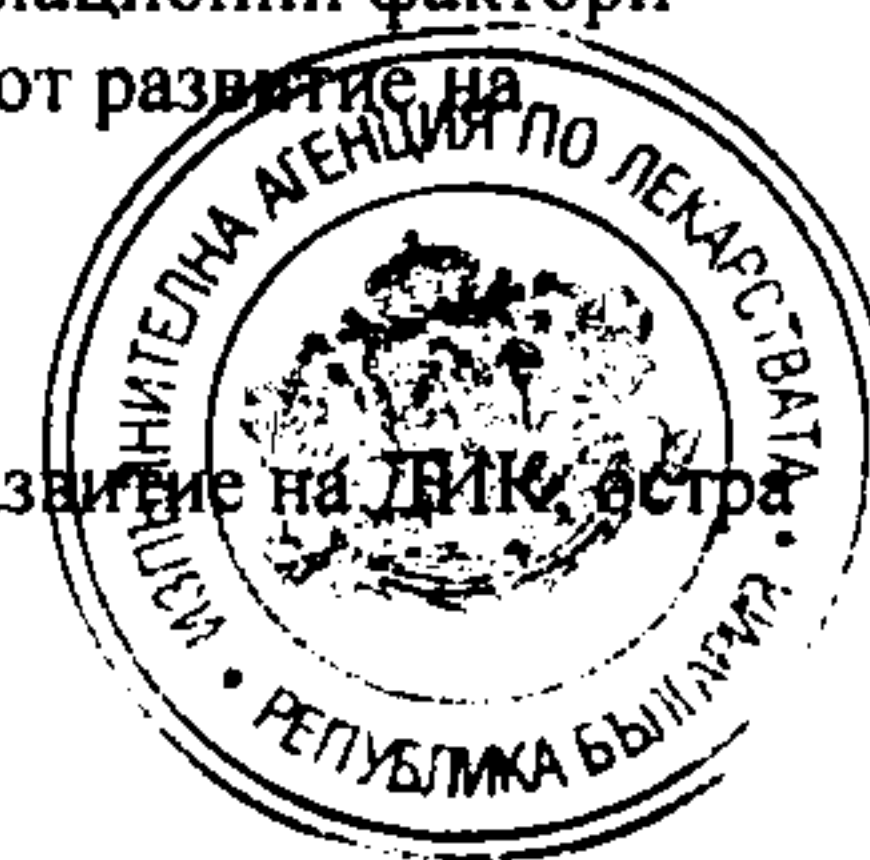
ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Тромботични и тромбоемболични усложнения

В следните ситуации ФЕЙБА трябва да се прилага само ако не може да се очаква реакция към лечението с подходящи концентрати на кръвни коагулационни фактори, напр. в случай на висок титър на инхибитори и животозастрашаващ кръвоизлив или риск от кървене (напр. посттравматично или постоперативно):

- Дисеминирана интравазална коагулация (ДИК): лабораторни находки и/или клинични симптоми.
- Чернодробно увреждане: Поради забавения клирънс на активираните коагулационни фактори пациентите с нарушена чернодробна функция са изложени на повишен риск от развитие на ДИК.
- Ишемична болест на сърцето, остра тромбоза и/или емболия.

Пациентите, на които се прилага ФЕЙБА, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на ДИК, остра



коронарна исхемия, както и за признаци и симптоми на други тромботични или тромбоемболични събития. При първите признаци или симптоми на тромботични и тромбоемболични събития, инфузията трябва да бъде спряна незабавно и да се предприемат съответни терапевтични мерки.

Различно повлияване от средствата, заобикалящи инхибиторите

Поради специфични за отделните пациенти фактори, повлияването от средствата, заобикалящи инхибитора, може да е различно, като при дадено кървене пациентите, които не се повлияват достатъчно от едно средство, може да се повлияват от друго. В случай на недостатъчно повлияване от едно средство трябва да се обмисли употребата на друго.

Анамнестични отговори

Приложението на ФЕЙБА при пациенти с инхибитори може да доведе до първоначално "анамнестично" повишение в нивата на инхибиторите. При продължително приложение на ФЕЙБА инхибиторите може да се понижат с времето. От клиничните и литературните данни се предполага, че ефикасността на ФЕЙБА не намалява.

Влияние върху резултати от лабораторни изследвания

След приложение на високи дози ФЕЙБА, преходното повишаване на пасивно прехвърлени антитела срещу повърхностния антиген на хепатит В може да доведе до фалшиво положителни резултати при серологично изследване.

ФЕЙБА съдържа кръвнотрупови изохемаглутиници (анти-А и анти-В). Пасивното предаване на антитела към еритроцитни антигени, напр. А, В, D, може да повлияе някои серологични изследвания за антитела на еритроцити, като антиглобулинов тест (тест на Coombs).

Педиатрична популация

От съобщените случаи и ограничените данни от клинични изпитвания се предполага, че ФЕЙБА може да се използва при деца на възраст под 6 години. Дозовият режим за възрастни трябва да бъде адаптиран към клиничното състояние на детето.

Пациенти в старческа възраст

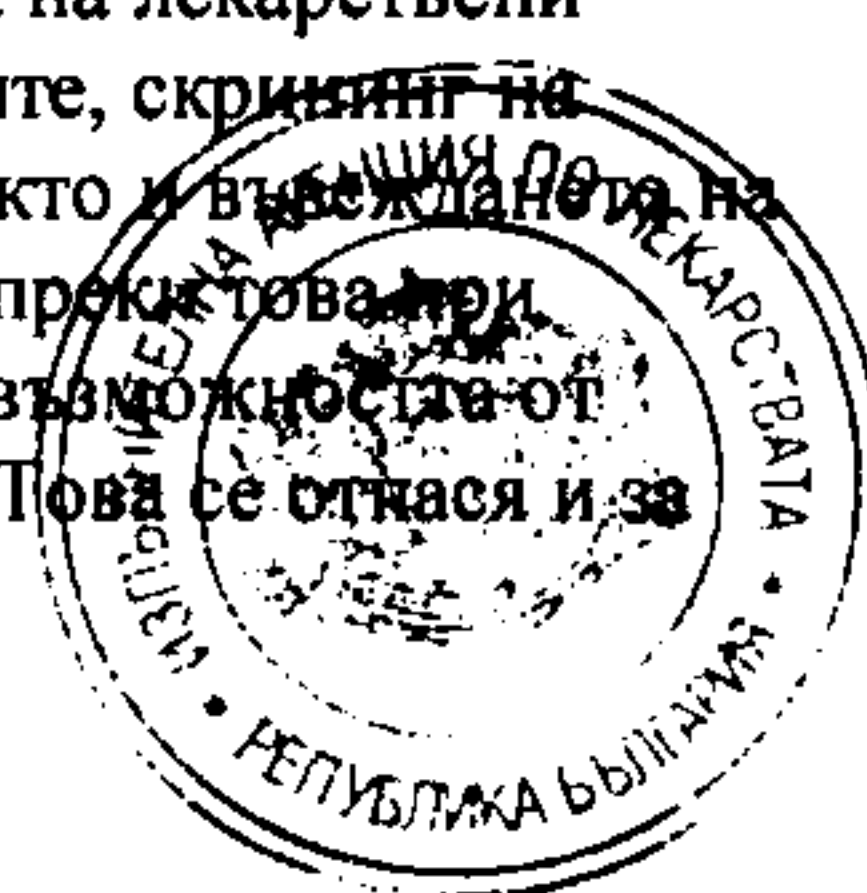
Налични са ограничени данни от клинични изпитвания с употреба на ФЕЙБА при пациенти в старческа възраст.

Профилактична употреба при пациенти с хемофилия В с наличие на инхибитори

Поради рядкото разпространение на заболяването са налични само ограничени клинични данни относно профилактиката на кръвоизливи при пациенти с хемофилия В (случаи описани в литературата, n = 46 клинични данни в проучване 090701 на профилактиката, n = 1, и PASS-EU-006, n = 1).

Предаване на инфекциозни причинители

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции в резултат от употребата на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма включват подбор на донорите, скрининг на отделните дарявания и плазмения пул за специфични маркери за инфекции, както и въвеждането на ефективни производствени етапи за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, при прилагане на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, възможността от предаване на инфекциозни причинители не може да бъде изключена напълно. Това се отнася и за неизвестни или новопоявили се вируси и други патогени.



Предприетите мерки се считат за ефективни спрямо обвити вируси като например HIV, HBV и HCV, както и за необвития вирус HA V. Предприетите мерки може да са с ограничена ефективност спрямо необвити вируси като например парвовирус B19. Инфекцията причинена от парвовирус B19 може да е сериозна при бременни жени (фетална инфекция) и при хора с имунна недостатъчност или повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

Трябва да се обмислят подходящи ваксинации (срещу хепатит А и В) при пациенти, на които редовно/многократно се прилагат продукти, получени от човешка плазма, включително ФЕЙБА.

Натрий

ФЕЙБА 25 U/ml съдържа приблизително 80 mg натрий във всеки флакон. Това е еквивалентно на 4% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием на натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани подходящи и добре контролирани проучвания за едновременна или последователна употреба на ФЕЙБА с рекомбинантен фактор VIIa, антифибринолитици или емицизумаб.

При използване на системни антифибринолитици като например транексасмова киселина и аминокапроева киселина, по време на лечението с ФЕЙБА трябва да се има предвид вероятността от тромбоемболични събития. Затова в продължение на приблизително 6 до 12 часа след приложението на ФЕЙБА не трябва да се използват антифибринолитици. В случай на едновременна употреба на rFVIIa, според наличните *in vitro* данни и клинични наблюдения не може да се изключи потенциално лекарствено взаимодействие (потенциално водещо до нежелани събития като например тромбоемболични такива).

По време на две клинични изпитвания с емицизумаб, 23 участници, получаващи профилактика с емицизумаб, също са получили ФЕЙБА за управлението на 78 пробивни кръвоизливи. 59 от 78-те кръвоизливи са овладяни със средна дневна доза ≤ 100 U/kg/ден за ≤ 2 дни без ТМА усложнения. 19 от 78 кръвоизливи бяха овладяни с > 100 U/kg/ден за > 1 ден с ТМА усложнение, настъпило при 3 пациенти (от които 2 пациенти също е получил rFVIIa за същото събитие на кръвене) (Вижте точка 4.4).

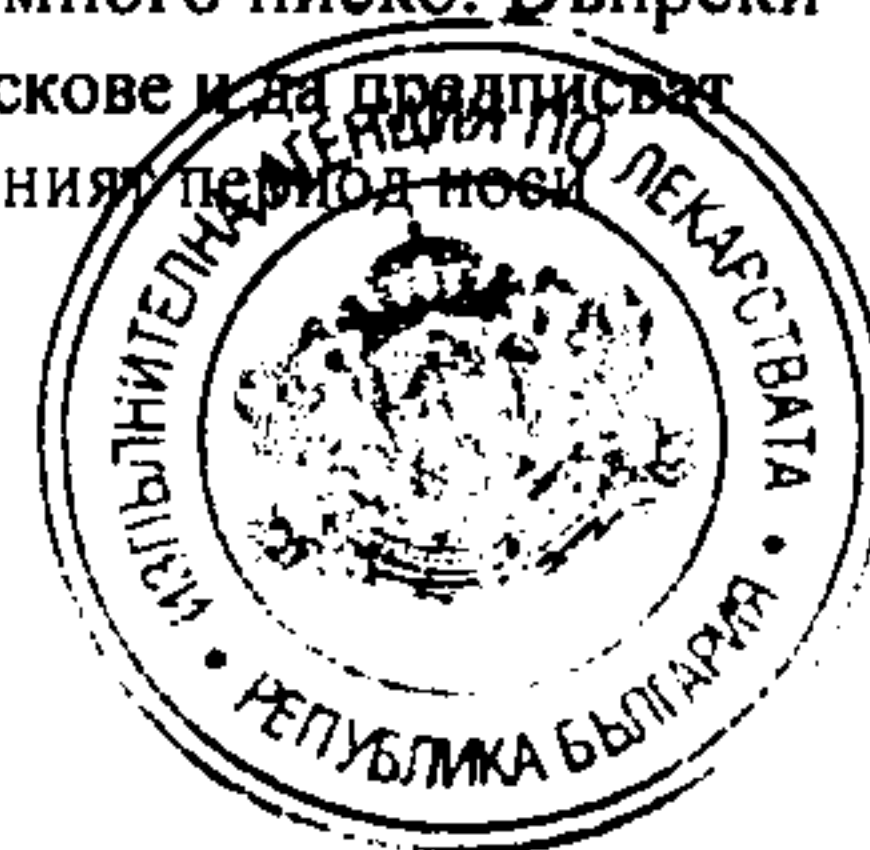
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на ФЕЙБА при бременни и кърмещи жени. Лекарите трябва да преценят потенциалните рискове и да предписват ФЕЙБА само в случай на категорична необходимост, като имат предвид, че бременността носи повишен риск от тромбоемболични събития и няколко усложнения на бременността, които са свързани с повишен риск от ДИК.

Кърмене

Няма достатъчно данни от употребата на ФЕЙБА при кърмещи жени. Коагулационните фактори са големи протеинови молекули; следователно количеството в кърмата вероятно ще бъде много ниско. Въпреки това, тъй като няма налични данни, лекарите трябва да преценят потенциалните рискове и да предписват ФЕЙБА само в случай на категорична необходимост, като имат предвид, че следродилният период носи повишен риск от тромбоемболични събития.



Фертилитет

Не са провеждани проучвания на ФЕЙБА при животни, като ефектите му върху фертилитета не са установени в контролирани клинични изпитвания.

За информация относно инфекция с парвовирус В19 вижте точка 4.4.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ФЕЙБА не повлиява, или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

ФЕЙБА може да доведе до реакции на свръхчувствителност от алергичен тип, които включват уртикария, ангиоедем, стомашно-чревни прояви, бронхоспазъм и понижаване на кръвното налягане. Тези реакции могат да бъдат тежки и системни (напр. анафилаксия с уртикария и ангиоедем, бронхоспазъм и циркулаторен шок). Вижте също точка 4.4 "Реакции на свръхчувствителност".

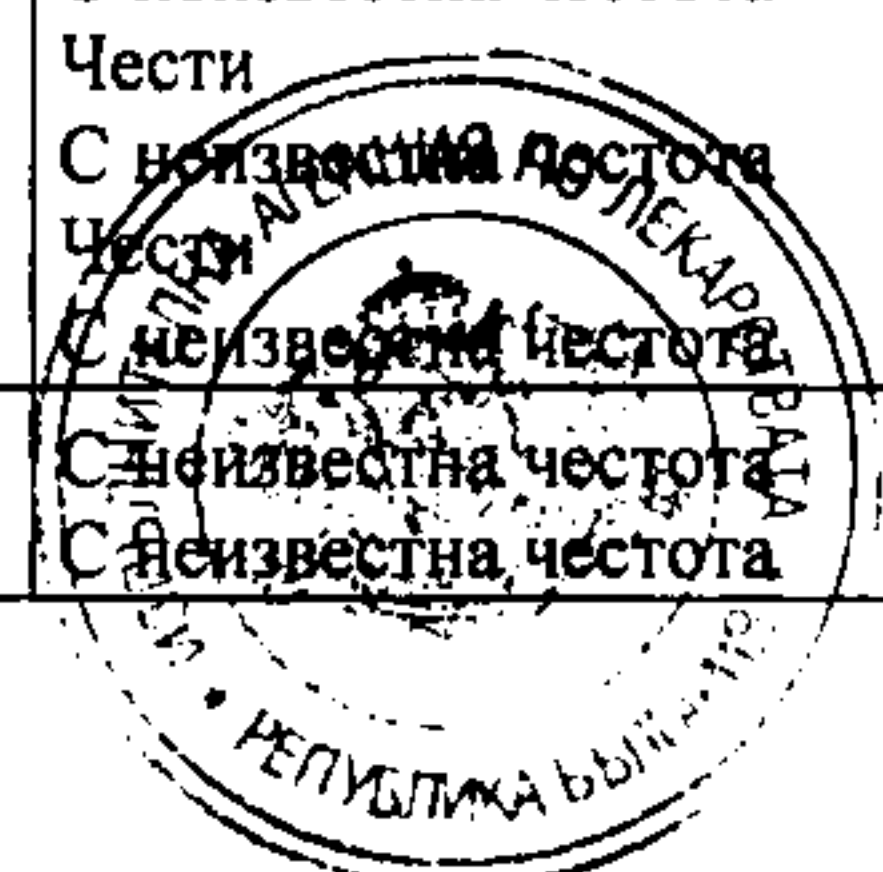
Нежеланите реакции, представени в настоящата точка са съобщени при постмаркетинговото наблюдение, както и от проучвания с ФЕЙБА при лечение на кръвоизливи при педиатрични и възрастни пациенти с хемофилия А или В и инхибитори срещу фактори VIII или IX. Едно проучване обхваща също пациенти с придобита хемофилия с наличие на инхибитори на фактор VIII (2 от 49 пациенти). Добавени са нежеланите реакции от трето проучване, сравняващо профилактиката с лечението при нужда.

Категориите по честота са определени съгласно следните условия:

много чести	$\geq 1/10$
чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечести	$\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$
редки	$\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$
много редки	$< 1/10\,000$

с неизвестна честота - оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни

Нежелани реакции		
Системно-органен клас (СОК)	Предпочитан актуален термин по MedDRA	Категория по честота*
Нарушения на кръвта и лимфната система	Дисеминирана интравазална коагулация (ДИК) Повишен титър на инхибитори (анамнестичен отговор) ^a	С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност ^a Уртикария Анафилактична реакция	Чести С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Парестезия Хипестезия Тромботичен инсулт Емболичен инсулт Главоболия ^a Сънливост Замаяност ^b Дисгеузия	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота Чести С неизвестна честота Чести С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Сърдечен инфаркт Тахикардия	С неизвестна честота С неизвестна честота



Съдови нарушения	Тромбоза Венозна тромбоза Артериална тромбоза Емболия (тромбоемболични усложнения) Хипотония ^a Хипертония Зачеврвяване	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота Чести С неизвестна честота С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробна емболия Бронхоспазъм Хрипове Кашлица Диспнея	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Диария Дискомфорт в коремната област Гадене	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Усещане за изтърпване на лицето Ангиодем Уртикария Сърбеж Обрив ^b	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране Общо неразположение Усещане за горещина Тръпки Пирексия Болка в гърдите Дискомфорт в гърдите	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Изследвания	Понижаване на кръвното налягане Положителни резултати за антитела срещу повърхностен антиген на хепатит В ^c Повишение на фибринов D-димер	С неизвестна честота Чести С неизвестна честота

*Точна оценка на честотата на тези нежелани реакции не може да бъде направена от наличните данни.

^aПовишение на титъра на инхибитори (анамнестичен отговор) не е предпочитан термин по MedDRA и означава повишение на съществуващи титри на инхибитори, настъпващо след приложението на ФЕЙБА. Вижте точка 4.4.

^bНЛР съобщена в първоначалните проучвания и проучването на профилактиката. Показаната честота е само от проучването на профилактиката.

^cНЛР съобщена в проучването на профилактиката. Показаната честота е от проучването на профилактиката.

Клас реакции

Другите симптоми на реакции на свръхчувствителност към продукти, получени от плазма, включват летаргия и безпокойство.

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 2 890 3417, уебсайт: www.bda.bg

4.9| Предозиране



Възможно е рискът от тромботични и тромбоемболични събития (включително ДИК, инфаркт на миокарда, венозна тромбоза и белодробна емболия) да е повишен при високи дози ФЕЙБА. Някои от съобщените тромбоемболични събития се проявяват при дози над 200 U/kg или при пациенти с други рискови фактори за тромбоемболични събития. Ако се наблюдават признаци или симптоми на тромботични и тромбоемболични събития, инфузията трябва да бъде спряна незабавно и да се предприемат съответни диагностични и терапевтични мерки. Вижте точка 4.4.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антхеморагични средства, кръвни коагулационни фактори, АТС код: B02BD03.

Въпреки че ФЕЙБА е разработен в началото на 70-те години на миналия век и неговата активност, заобикаляща инхибитора на фактор VIII е доказана *in vitro* и *in vivo*, начинът му на действие все още е обект на научен дебат. Както е установено с изследвания на активността, ФЕЙБА се състои от зимогени на протромбиновия комплекс, които са както прокоагуланти (протромбин VII, FIX, FX), така и антикоагуланти (протеин C) в сравнително равни количества спрямо произволната единица за активност на ФЕЙБА, като съдържанието на прокоагулантни ензими е сравнително ниско. Следователно ФЕЙБА съдържа проензимите на факторите на протромбиновия комплекс, но само много малки количества от активационните им продукти, като съдържанието на FVIIa е най-високо.

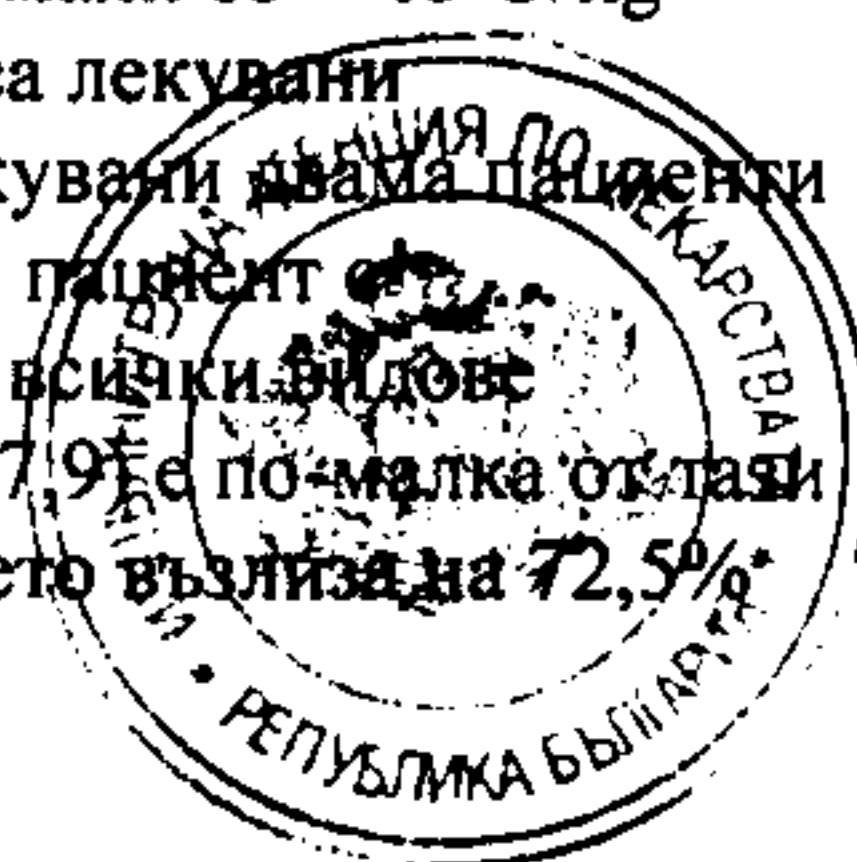
Съвременните научни публикации посочват ролята на конкретни компоненти на активирания протромбинов комплекс, протромбина (FII) и активирания фактор X (FXa) в начина на действие на ФЕЙБА.

ФЕЙБА овладява кръвоизливите посредством индукция и улесняване на генерирането на тромбин - процес, за който образуването на протромбиназния комплекс е от основно значение. Редица биохимични проучвания *in vitro* и *in vivo* демонстрират, че FXa и протромбинът играят решаваща роля за активността на ФЕЙБА. Установено е, че протромбиназният комплекс е най-важното целево място за ФЕЙБА. Освен протромбин и FXa, ФЕЙБА съдържа други протеини от протромбиновия комплекс, които също биха могли да улеснят хемостазата при пациенти с хемофилия с наличие на инхибитори.

Лечение на пациенти с хемофилия В с наличие на инхибитори

Опитът при пациенти с хемофилия В с наличие на инхибитори на фактор IX е ограничен, поради рядкото разпространение на заболяването. Петима пациенти с хемофилия В с наличие на инхибитори са лекувани с ФЕЙБА по време на клиничните изпитвания на лечението при нужда, за профилактика или при хирургични намеси.

В проспективно, открито, рандомизирано, паралелно клинично проучване при пациенти с хемофилия А или В с наличие на персистиращи високи титри на антитела (090701, PROOF), 36 пациенти са рандомизирани към профилактично лечение с продължителност 12 месеца $\pm$ 14 дни или към лечение при нужда. В рамото на профилактиката 17 пациенти са приемали 85 ± 15 U/kg ФЕЙБА прилагани през ден, а в рамото на лечението при нужда 19 пациенти са лекувани индивидуално по преценка на лекаря. В рамото на лечението при нужда са лекувани двама пациенти с хемофилия В с наличие на инхибитори, а в рамото на профилактиката - един пациент с хемофилия В. Медианата на ABR (средногодишна честота на кръвоизливи) за всички видове кръвоизливи при пациентите в рамото на профилактиката (медиана на ABR = 7,9) е по-малка от тази при пациентите в рамото на лечението при нужда (медиана на ABR - 28,7), което възлиза на 72,5%.



понижение в медианата на ABR между рамената.

В друго приключило проспективно, неинтервенционално проучване с наблюдение върху периперативната употреба на ФЕЙБА (PASS-INT-003, SURF) са извършени общо 34 хирургични процедури при 23 пациенти. Повечето пациенти (18) имат вродена хемофилия А с наличие на инхибитори, двама с хемофилия В с наличие на инхибитори и трима с придобита хемофилия А с наличие на инхибитори. Продължителността на експозицията на ФЕЙБА варира от 1 до 28 дни със средна стойност от 9 дни и медиана от 8 дни. Средната кумулативна доза е 88 347 U, а медианата на дозата - 59 000 U. При пациентите с хемофилия В с наличие на инхибитори най-продължителната експозиция на ФЕЙБА е 21 дни, а максималната приложена доза – 7 324 U.

Освен това са съобщени 48 случая, в които ФЕЙБА е използван за лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия В с наличие на инхибитор на фактор IX (34 пациенти с хемофилия В с наличие на инхибитори са лекувани при нужда, шестима - профилактично и осем - при хирургични процедури).

Има също единични съобщения относно употребата на ФЕЙБА при лечението на пациенти с придобити инхибитори на фактори IX, X, XI и XIII.

В редки случаи ФЕЙБА се използва и при пациенти с наличие на инхибитор на фактора на von Willebrand.

5.2 Фармакокинетични свойства

Тъй като начинът на действие на ФЕЙБА все още се дискутира, не е възможно да се направи заключение относно фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въз основа на проучванията за остра токсичност при мишки без фактор VIII и нормални мишки, както и при плъхове с дози по-високи от максималната дневна доза при хора (>200 U/kg телесно тегло), може да се заключи, че нежеланите реакции, свързани с ФЕЙБА са предимно резултат от хиперкоагулация вследствие на фармакологичните свойства.

Проучвания при животни за токсичност при многократно прилагане са практически неприложими, тъй като възникват смущения, поради развитието на антитела срещу хетероложните протеини.

Тъй като човешките кръвни коагулационни фактори не се приемат за карциногенни или мутагенни, експерименталните проучвания особено при хетероложни видове не се считат за необходими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах: Натриев хлорид

Натриев цитрат

Разтворител: Вода за инжекции

6.1 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Както при всички кръвни коагулационни продукти, ефикасността и поносимостта на лекарството



продукт може да бъдат засегнати от смесването с други лекарствени продукти. Препоръчва се преди и след приложението на ФЕЙБА общият венозен достъп да се промива с подходящ разтвор, напр. изотоничен физиологичен разтвор.

Коагулационните фактори, получени от човешка плазма, може да бъдат адсорбирани по вътрешните повърхности на определени видове инжекционни/инфузионни изделия. Ако това се случи, може да се стигне до неуспех в лечението. Затова с ФЕЙБА може да се използват само одобрени пластмасови инфузионни изделия.

6.3 Срок на годност

2 години.

Химичната и физична стабилност на готовия разтвор са доказани за 3 часа на стайна температура (до 25°C). От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага, освен ако начинът на разтваряне не изключва риска от микробно замърсяване (контролирани и валидирани асептични условия). Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение на готовия разтвор са отговорност на потребителя.

Разтвореният продукт не трябва да се съхранява в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прахът се предлага във флакон, изработен от безцветно стъкло с обработена повърхност (хидролитичен клас II). Разтворителят се предлага във флакон, изработен от безцветно стъкло с обработена повърхност (хидролитичен клас I). Флаконите са затворени със запушалка, изработена от бутилова гума.

ФЕЙБА 25 U/ml е наличен в следния вид опаковка:

1x500 U

Опаковката съдържа

- 1 флакон с 500 U ФЕЙБА прах за инфузионен разтвор
- 1 флакон с 20 ml вода за инжекции
- 1 спринцовка за еднократна употреба
- 1 игла за еднократна употреба
- 1 игла тип "бътерфлай"
- 1 филтърна игла
- 1 трансферна игла
- 1 аерираща игла

или

- 1 флакон с 500 U ФЕЙБА прах за инфузионен разтвор
- 1 флакон с 20 ml вода за инжекции
- 1 BAXJECT II Hi-Flow
- 1 спринцовка за еднократна употреба



- 1 игла за еднократна употреба
- 1 игла тип "бътерфлай"

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ФЕЙБА се разтваря непосредствено преди приложение. Разтворът трябва да се използва незабавно (тъй като продуктът не съдържа консерванти).

Завъртете леко до пълно разтваряне на материала. Уверете се, че ФЕЙБА е напълно разтворен, тъй като в противен случай през филтъра на изделието ще преминат по-малко единици ФЕЙБА.

След разтваряне и преди употреба, разтворът трябва да бъде огледан за наличие на частици или промяна в цвета. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат отлагания.

Отворените флакони не трябва да бъдат използвани повторно.

Не използвайте продукта, ако стерилната бариера е нарушена, опаковката е повредена или са налице признаци на влошаване на качеството.

За разтваряне използвайте само предоставената вода за инжекции и предоставеното изделие за разтваряне. Ако се използват изделия, различни от предоставените, гарантирайте използването на подходящ филтър с големина на порите най-малко 149 µm.

Не поставяйте в хладилник полученият след разтварянето разтвор.

След приключване на разтварянето на ФЕЙБА, инжектирането или инфузирането на получения разтвор трябва да се започне незабавно и да приключи в рамките на 3 часа след разтварянето.

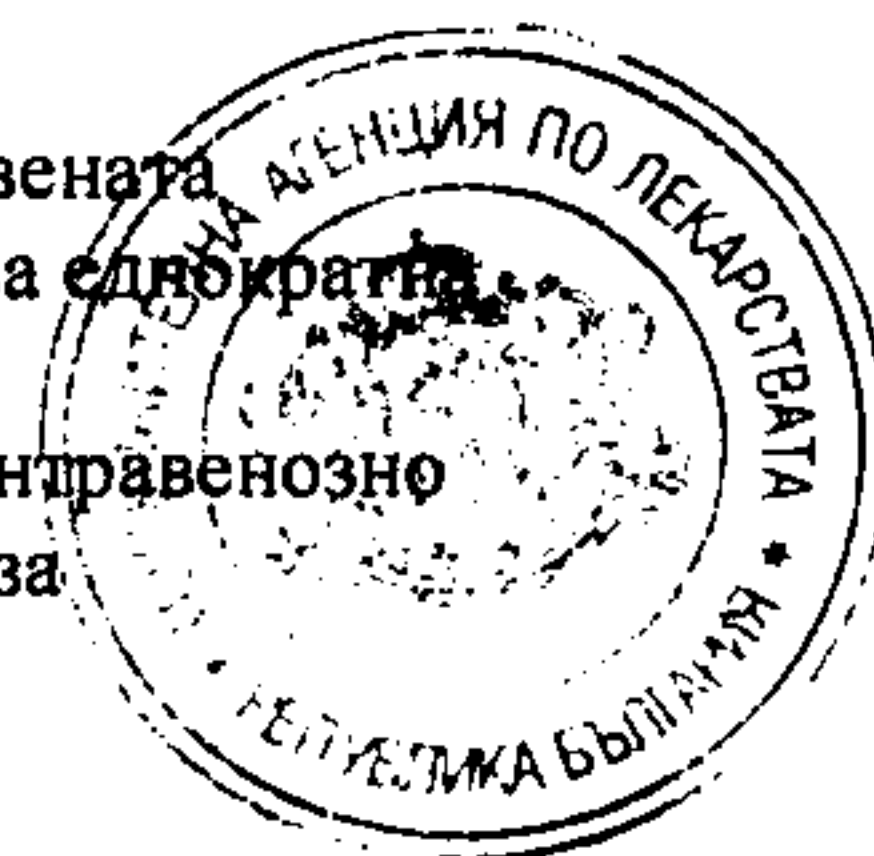
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Разтваряне на праха за приготвяне на инфузионен разтвор посредством игли:

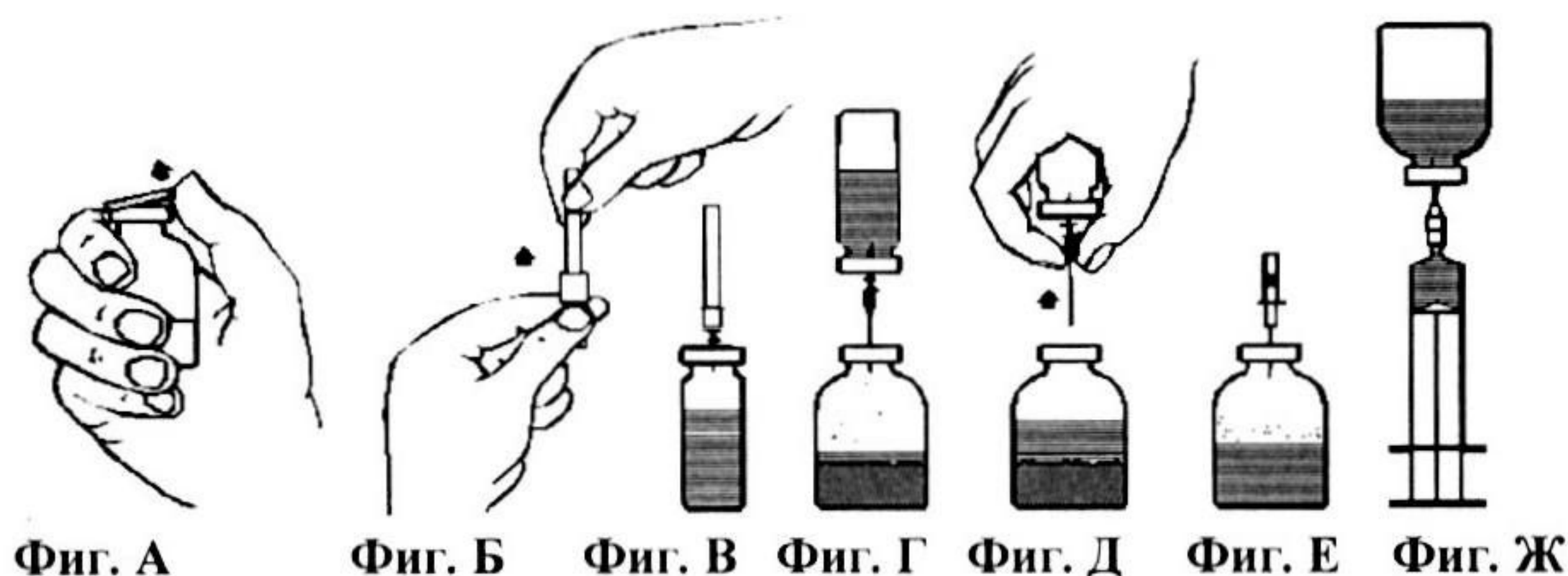
1. Затоплете неотворения флакон с разтворител (вода за инжекции) до стайна температура или макс. 37°C, ако е необходимо.
2. Отстранете предпазните капачки и дезинфекцирайте гумените запушалки на флакона с прах и този с разтворител (Фиг. А).
3. Отворете чрез завъртане предпазната капачка от единия край на предоставената трансферна игла, отстранете я и въведете иглата през гумената запушалка на флакона с разтворител (Фиг. Б и В).
4. Отстранете предпазната капачка от другия край на трансферната игла като внимавате да не докоснете открития ѝ край!
5. Обърнете флакона с разтворител и въведете свободния край на трансферната игла през гумената запушалка на флакона с прах (Фиг. Г). Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с прах.
6. Разделете двата флакона, като извадите трансферната игла от флакона с прах (Фиг. Д). Внимателно завъртете флакона с прах за ускоряване на разтварянето.
7. След пълното разтваряне на праха въведете предоставената аерираща игла (Фиг. Е) и евентуалната пяна ще спадне. Извадете аериращата игла.

Инфузия:

1. Отворете чрез завъртане единия край на предпазната капачка на предоставената филтърна игла, отстранете го и поставете иглата на стерилната спринцовка за еднократна употреба. Изтеглете разтвора в спринцовката (Фиг. Ж).
2. Отделете филтърната игла от спринцовката и бавно приложете разтвора интравенозно посредством предоставената инфузионна система (или предоставената игла за



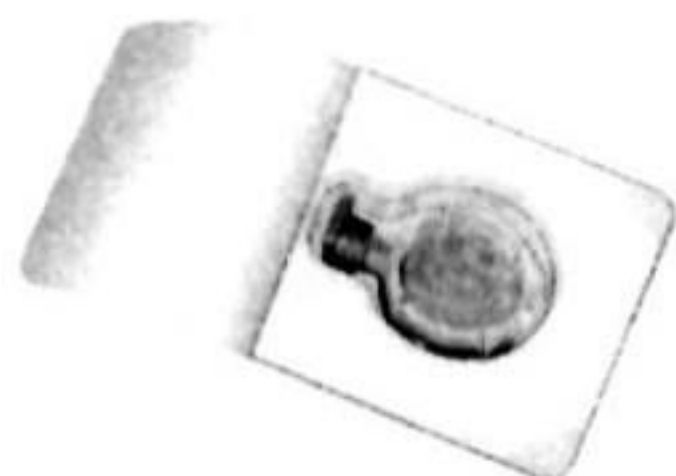
еднократна употреба).



Разтваряне на праха за приготвяне на инфузионен разтвор посредством ВАХЈЕСТ II Hi-Flow:

1. Затоплете неотворения флакон с разтворител (вода за инжекции) до стайна температура (15°C до 25°C), например на водна баня за няколко минути (макс. 37°C), ако е необходимо.
2. Отстранете предпазните капачки и дезинфекцирайте гумените запушалки на флакона с прах и този с разтворител. Поставете флаконите върху равна повърхност.
3. Отворете опаковката на ВАХЈЕСТ II Hi-Flow като издърпате предпазното фолио, без да докосвате съдържанието на опаковката (Фиг. а). Не изваждайте все още системата за прехвърляне от опаковката.
4. Завъртете опаковката от другия край и натиснете прозрачния пластмасов щифт през гумената запушалка на флакона с разтворител (Фиг. б). След това отстранете опаковката от ВАХЈЕСТ II Hi-Flow (Фиг. в). Не отстранявайте синята предпазна капачка от ВАХЈЕСТ II Hi-Flow.
5. След това обърнете системата, състояща се от ВАХЈЕСТ II Hi-Flow и флакона с разтворител, така че флаконът да е отгоре. Натиснете лилавия щифт на ВАХЈЕСТ II Hi-Flow във флакона с ФЕЙБА. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с ФЕЙБА (Фиг. г).
6. Завъртете внимателно цялата система, без да я разклащате до разтварянето на праха. Уверете се, че ФЕЙБА е напълно разтворен, тъй като в противен случай активното вещество може да бъде задържано от филтъра на системата.

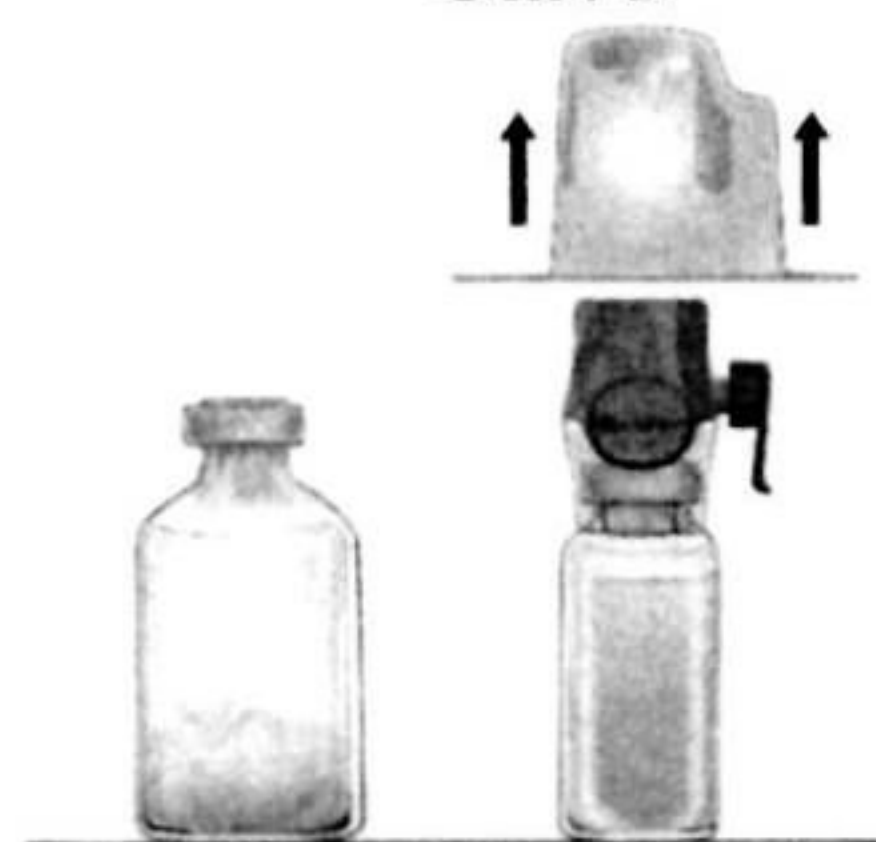
Фиг. а



Фиг. б



Фиг. в



Инфузия

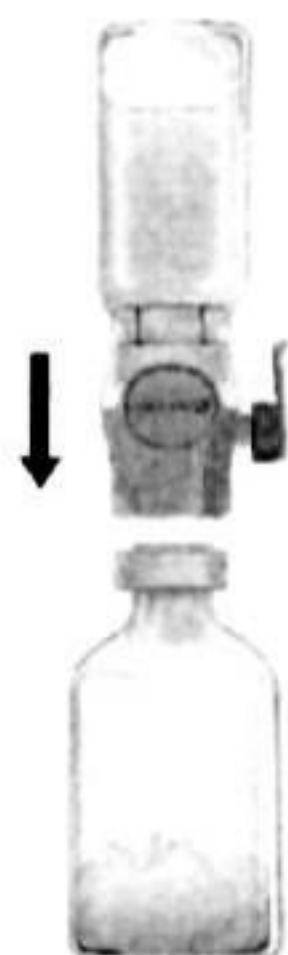
1. Отстранете синята предпазна капачка от ВАХЈЕСТ II Hi-Flow. Свържете здраво спринцовката към ВАХЈЕСТ II Hi-Flow. НЕ ИЗТЕГЛЯЙТЕ ВЪЗДУХ В СПРИНЦОВКАТА. (Фиг. д). За да се гарантира здраво свързване между спринцовката и ВАХЈЕСТ II Hi-Flow, настоятелно се препоръчва използването на спринцовка тип "Луер Лок" (при монтирането завъртете спринцовката по посоката на часовниковата стрелка, докато се застопори).
2. Обърнете системата, така че разтвореният продукт да е отгоре. Изтеглете разтворения продукт в спринцовката чрез БАВНО издърпване на буталото надолу, като се уверите, че ВАХЈЕСТ II Hi-Flow и спринцовката остават здраво свързани през целия процес на

издърпване (Фиг. е).

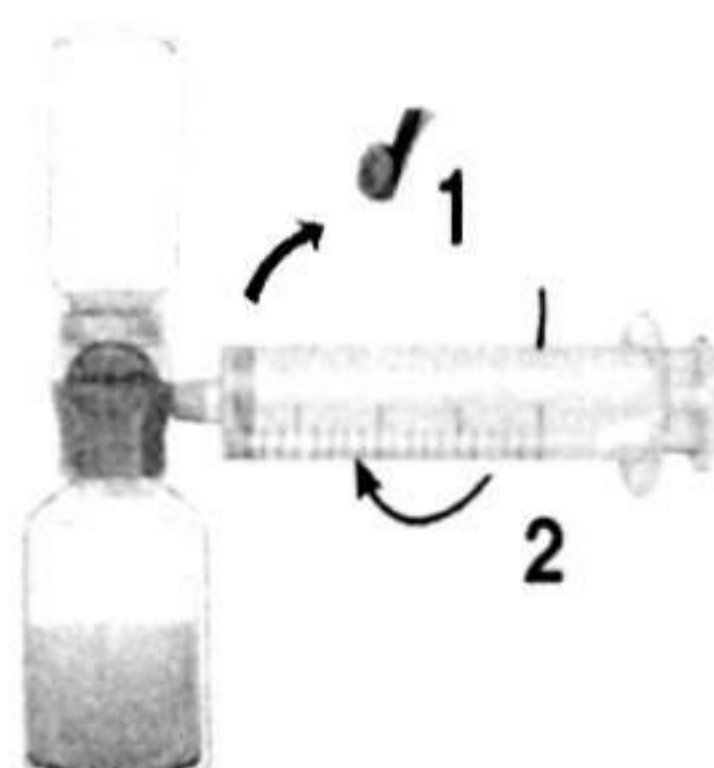
3. Отделете спринцовката.

4. Ако продуктът в спринцовката се запени, изчакайте, докато пяната спадне. Бавно приложете разтвора интравенозно посредством предоставената инфузионна система (или предоставената игла за еднократна употреба).

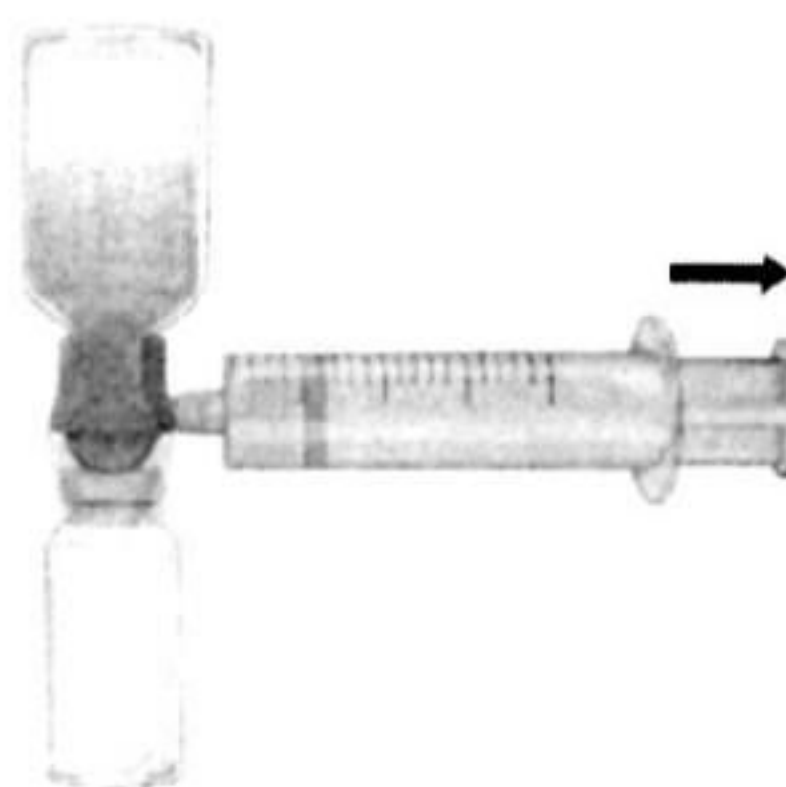
Фиг. г



Фиг. д



Фиг. е



Не надвишавайте скорост на инфузия от 2 U ФЕЙБА/kg телесно тегло в минута.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna, Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20150284

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

Дата на последно подновяване: 13 март 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

март 2024

