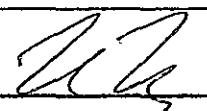


## Кратка характеристика на продукта

### 1. Име на лекарствения продукт

**FEIBA TIM 4 IMMUNO 500 U**  
**Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity**  
**Steam Treated**  
**FEIBA TIM 4 IMMUNO 1000 U**  
**Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity**  
**Steam Treated**

|  |   |
|--|---|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО           |   |
| Приложение към<br>разрешение за употреба № | 11-5321; 11-5322<br>21.05.02г.  |
| Пр. № 6 / 4.05.02<br>СКОТЕВАЛ-В            |  |

### **ФЕЙБА ТИМ 4 ИМУНО 500 U**

Активност, заобикаляща инхибитора на Фактор VIII

Топлинно обработен с пара

### **ФЕЙБА ТИМ 4 ИМУНО 1000 U**

Активност, заобикаляща инхибитора на Фактор VIII

Топлинно обработен с пара

### 2. Качествен и количествен състав

#### 2.1 Лекарствено вещество:

Човешки плазмен протеин, заедно с активност, заобикаляща инхибитора на фактор VIII

#### 2.2 Количествен състав

| <b>Фейба ТИМ4 ИМУНО</b>  | <b>500 U* / флакон</b>       | <b>1000 U* / флакон</b>        |
|--|------------------------------|--------------------------------|
| <b>Активна съставка</b>  |                              |                                |
| Човешки плазмен протеин, заедно с активност, заобикаляща инхибитора на фактор VIII | 200 – 600 mg<br><b>500 U</b> | 400 – 1200 mg<br><b>1000 U</b> |

\* - Разтвор, съдържащ 1U **Фейба ТИМ4 ИМУНО** скъсява активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) на плазма, съдържаща инхибитор на фактор VIII до 50% от изходната стойност (бланк)

**Фейба ТИМ4 ИМУНО** 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.

За **помощните вещества** вижте т. 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за разтвор за инфузия.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Терапевтични показания

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

Докладван е един случай, при който **Фейба ТИМ4 ИМУНО** е използвана успешно при пациент с инхибитор, страдащ от болестта на фон Вилебранд.

**Фейба ТИМ4 ИМУНО** се използва също и в комбинация с Фактор VIII - концентрат за продължително лечение с цел постигане на пълно и трайно елиминиране на инхибитора срещу Фактор VIII, което дава възможност да се проведе редовно лечение с Фактор VIII – концентрат и при пациенти без наличие на инхибитор [1].

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировката и продължителността на лечението зависят от тежестта на нарушението на хемостазата, 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.

##### 4.2.1 Дозировка

Като общо правило се препоръчва доза от 50 U до 100 U Фейба **ТИМ4 ИМУНО** на килограм телесно тегло (т.т.), без обаче да се надвишава еднократна доза от 100 U / kg т.т. и дневна доза от 200 U / kg т.т.

Хемостазните тестове като време на съсирване, тромбоеластограма (ТЕГ, 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 **Фейба ТИМ4 ИМУНО**.

### **1. Спонтанен кръвоизлив**

#### **Ставни, мускулни и мекотъканни 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 мекотъканни 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 **Фейба ТИМ4 ИМУНО** 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.

### **3. Профилактика на кръвоизлив при пациенти с хемофилия А с инхибитори по време на терапия за имунен толеранс (immune tolerance therapy ИТТ) или ако не е успешна терапията за имунен толеранс**

При добре повлияващи се пациенти (high responder patients) с анамнеза за чести кръвоизливи, **Фейба ТИМ4 ИМУНО** може да се прилага едновременно с фактор VIII концентрат в дози от 50 до 100



U / kg т.т. два пъти дневно до намаляване титъра на инхибитора на фактор VIII до 1 В.У.\* [1-4].

Ако имунен толеранс не може да бъде индуциран с висока доза фактор VIII, за профилактика на кръвоизлива може да започне монотерапия с 50 до 100 U / kg т.т. три пъти седмично [4].

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

#### 4.2.2 Начин на употреба

Продуктът се разтваря по начин, описан в точка 6.6 и се инжектира или влива бавно интравенозно. Да не се прилагат повече 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.

В следните случаи **Фейба ТИМ4 ИМУНО** трябва да се прилага единствено, ако например, поради наличие на много висок титър на инхибитора, не може да се очаква отговор след лечение с концентрат на съответния кръвосъсирващ фактор.

#### **Дисеминирано вътресъдово кръвосъсирване (ДВК):**

- Лабораторни данни и / или клинични симптоми, които ясно показват развитие на ДВК.
- Лабораторни, хистологични и / или клинични признаци за чернодробно увреждане; поради забавения клирънс на активираните кръвосъсирващи фактори такива пациенти са с повишен риск за развитие на ДВК.

#### **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 **Фейба ТИМ4 ИМУНО** е показано единствено при животозастрашаващи кръвоизливи.

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

##### 4.4.1. Специални предпазни мерки



Ако по време на приложението на **Фейба ТИМ4 ИМУНО** настъпят реакции на свръхчувствителност, инжектирането или инфузията трябва да бъде прекратено. Леки реакции могат да бъдат овладяни чрез приложение на антихистаминови препарати. В случай на шок, лечението трябва да се провежда съгласно съвременните препоръки за лечение на шока.

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

#### **Мониториране на лечението**

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 мониторираны за развитие на ДВК или симптоми на остра коронарна исхемия. Високи дози **Фейба ТИМ4 ИМУНО** трябва да се прилагат само толкова продължително, колкото е абсолютно необходимо за овладяване на кръвоизлива.

В случай на значителни клинични промени в кръвното 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 за развитие на ДВК са понижено ниво на фибриногена, понижен брой на тромбоцитите и / или наличие на фибрин/фибриноген деградационни продукти (ФДП). Други показатели за ДВК са също значително удължено тромбиново време, протромбиново време или активирано парциално тромбoplastиново време (а РТТ).

#### **Пациенти не-хемофилици**

При пациенти, които не страдат от хемофилия, но при които се установява придобит инхибитор срещу факторите VIII, XI или XII, може да има тенденция за кръвоизлив и едновременно с това повишен риск от развитие на тромбози.

#### **Лабораторни тестове и клинична ефикасност**

In vitro тестове за контролиране на ефикасност като активирано парциално тромбoplastиново време (а РТТ), време на съсирване и тромбеластограма (ТЕГ) могат да не съответстват на клиничното подобрение. Поради тази причина, опитите да бъдат нормализирани тези стойности чрез увеличаване дозата на **Фейба ТИМ4 ИМУНО** могат да се окажат неуспешни и в голяма степен обезсърчителни поради потенциалния риск от развитие на ДВК чрез предозиране.

#### **Значение на броя на тромбоцитите**



В случай на неадекватен отговор към лечението с **Фейба ТИМ4 ИМУНО** се препоръчва да бъде изследван броя на тромбоцитите, тъй като за ефективното действие на **Фейба ТИМ4 ИМУНО** е необходим достатъчно висок брой от функционално интактни тромбоцити.

#### 4.4.2 Специални предупреждения

Когато се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, не е възможно напълно да бъдат изключени инфекциозни заболявания, дължащи се на предаване на инфекциозни агенти. Това се отнася също и за патогени с неизвестен за сега произход. Рискът от предаване на инфекциозни причинители се намалява чрез:

- подбор на дарителите чрез медицински преглед и скрининг на отделните дарявания и сборните плазми за HbsAg, и антитела срещу HIV и HCV.
- изследване на сборните плазми за геномни последователности на HCV, HBV HIV-1 и HIV-2.
- процедурите за инактивиране/отстраняване на вируси, включени в производствения процес са валидирани с моделни вируси. Тези процедури се приемат, че са ефективни за HIV, HCV, HAV и HBV.

Процедурите за вирусно инактивиране/отстраняване могат да имат ограничена стойност по отношение на не обвитите вируси като parvovirus B19. Инфекцията с parvovirus B19 може да е сериозна за бременни жени (инфекция на плода) и за лица с имунен дефицит или повишено производство на еритроцити (напр. при хемолитична анемия).

Препоръчва се извършване на подходящи имунизации (хепатит А и хепатит В) за пациенти, получаващи коагулационни фактори концентрати, получени от плазма.

В интерес на пациентите се препоръчва при възможност всеки път, когато се прилага **Фейба ТИМ4 ИМУНО** да се отбелязва името и партидният номер на продукта.

#### 4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия

Не се препоръчва употребата на антифибринолитици като епсилон - аминокaproнова киселина в комбинация с **Фейба ТИМ4 ИМУНО**.

Ако е показано лечение с антифибринолитици като епсилон - аминокaproнова киселина и **Фейба ТИМ4 ИМУНО**, интервалът между приложението на двете лекарства трябва да бъде най - малко 6 часа.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Безопасността на **Фейба ТИМ4 ИМУНО** относно приложение по време на човешка бременност или кърмене не е установена. Експериментални проучвания при животни не са подходящи за оценка безопасността на продукта по отношение на репродуктивна способност, развитие на



зародиша или плода, протичането на бременността, както и на пери- и постнаталното развитие (Категория В2).

Поради повишения риск от тромбози по време на бременност, **Фейба ТИМ4 ИМУНО** трябва да се прилага само при условия на внимателно медицинско мониториране и когато не съществува друго алтернативно лечение.

#### 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни нежелани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

По – долу изброените възможни нежелани реакции са подредени по тяхната честота:

Чести (> 1/100)

Общи: реакции на свръхчувствителност

По-редки (>1/1000 и <1/100)

Кожа: Уртикария

Редки (>1/10000 и <1/1000)

Общи: анафилаксия; Кръвообращение: ДВК, тромбоемболични усложнения

Много редки (<1/10000)

В много редки случаи е установен миокарден инфаркт след приложението на дози, превишаващи максималната дневна доза и / или продължително приложение и/или в присъствието на фактори, предразполагащи към тромбоемболични усложнения

#### 4.9. Предозиране

Предозирането на **Фейба ТИМ4 ИМУНО** може да повиши риска от настъпване на нежелани реакции като тромбоемболия, дисеминирано вътресъдово кръвосъсирване (ДВК) или инфаркт на миокарда (виж раздела Предпазни мерки).

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1. Фармакодинамични свойства



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

Въпреки че **Фейба ТИМ4 ИМУНО** е разработен в началото на 70-години и неговата активност, заобикаляща инхибитора на Фактор VIII (FЕIВА) е доказана ин витро и ин виво, 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 **Фейба ТИМ4 ИМУНО** [5].

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Тъй като лекарственото вещество е все още обект на научна дискусия [5], не е възможно да се даде окончателно становище по отношение на фармакокинетичните свойства на **Фейба ТИМ4 ИМУНО**.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Въз основа на проучванията за остра токсичност при мишки без фактор VIII и 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 **Фейба ТИМ4 ИМУНО** 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 хетероложен 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 160 mg

Натриев цитрат 80 mg

#### Разтворител

Стерилна вода за инжекции 20 ml .

### 6.2. Физико – химични несъвместимости

Както и при всеки друг кръвосъсирващ фактор концентрат, **Фейба ТИМ4 ИМУНО** не трябва да се смесва с други лекарствени препарати преди приложението му, тъй като това може да доведе до влошаване ефективността и безопасността на продукта. Препоръчително е да се





промие общия венозен път с изотоничен физиологичен разтвор, преди и след инфузия на **Фейба ТИМ4 ИМУНО**.

### **6.3. Срок на годност**

Лиофилизираният продукт има срок на годност 2 години.

Химичната и физична стабилност на разтворения продукт е доказана за 3 часа при +20 – +25 °С.

Като се имат пред вид микробиологичните аспекти **Фейба ТИМ4 ИМУНО** трябва да се използва веднага след разтваряне.

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

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява при температура между +2 °С и +8 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

В рамките на посочения срок на годност продуктът може да се съхранява и на стайна температура (максимално до +25 °С) за период от 6 месеца. Няма данни за ефекта на последващо съхранение (второ) при температура +2 - +8 °С. Началото на съхранение на стайна температура трябва да бъде отбелязано върху опаковката.

**Фейба ТИМ4 ИМУНО** не трябва да се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

### **6.5. Данни за опаковката**

Флаконите, съдържащи лиофилизиран прах и разтворител, са от повърхностно обработено стъкло от втори хидролитичен тип. Запушалките на флаконите с продукта са изработени от хлорбутилов каучук, а запушалките на флаконите с разтворителя са от бромобутилов каучук.

Всяка опаковка освен това съдържа 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**

**Фейба ТИМ4 ИМУНО** трябва да се разтвори непосредствено преди употреба.

Готовият разтвор трябва да се използва веднага (тъй като препаратът не съдържа консерванти). Да не се използват разтвори, които са мътни или съдържат утайки. Всеки неизползван разтвор трябва да бъде унищожен по подходящ начин.

**Разтваряне на лиофилизираната субстанция:**



1. Затоплете все още неотворения флакон, съдържащ разтворителя (стерилна вода за инжекции) на стайна температура, напр. като използвате стерилна водна баня за затопляне в продължение на няколко минути (максимално 37 °C).
2. Отстранете защитните капачки от флакона с концентрата и флакона с разтворителя и дезинфекцирайте двете каучукови запушалки (фиг. 1).
3. Отстранете защитното капаче от единия край на намиращата се в набора за разтваряне и инжектиране "трансферна игла" чрез усукване и издърпване (фиг. 2). Вкарайте така освободената игла през каучуковата запушалка във флакона с разтворителя (фиг. 3).
4. Отстранете по същия начин защитното капаче от другия край на трансферната игла, като внимавате да не докоснете освободения стерилен край.
5. Обърнете флакона с разтворителя над флакона с концентрата и вкарайте свободния край на трансферната игла през каучуковата запушалка на флакона с концентрата (фиг.4). Разтворителят ще бъде изтеглен във флакона с концентрата от наличния вакуум.
6. Разделете двата флакона чрез отстраняване на иглата от флакона с концентрата (фиг. 5). Внимателно разклатете или завъртете флакона с концентрата за да ускорите процеса на разтваряне.
7. След пълното разтваряне на концентрата въведете намиращата се в набора за разтваряне и инжектиране " въздушна игла " (фиг. 6) и всички образувани мехурчета ще изчезнат. Отстранете аериращата игла.

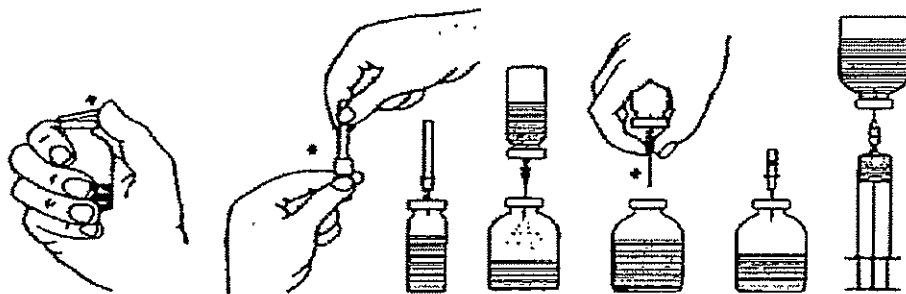
#### **Инжектиране / Инфузия:**

1. Отстранете защитното капаче на намиращата се в опаковката "филтърна игла" чрез усукване и издърпване и поставете иглата върху стерилната еднократна спринцовка. Изтеглетe 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 за тази цел игла, която имате на разположение).

Когато препаратът се прилага чрез интравенозна инфузия, използвайте подходяща инфузионна система със съответен филтър.



Да не се превишава скорост на инжектиране / инфузия от 2 U/kg т.т. Фейба ТИМ4 ИМУНО в минута.



Фиг.1 Фиг.2 Фиг.3 Фиг.4 Фиг.5 Фиг.6 Фиг.7

**7. Производител и притежател на разрешението за употреба**  
**BAKTER AG**  
**Industriestrasse 67**  
**A - 1220 Vienna, Austria**

**8. Дата на първа регистрация**  
м. Юли 1985г.

**9. Разрешения за употреба в други страни**  
Германия, Австрия, Белгия, Дания, Финландия, Франция, Италия, Холандия, Португалия, Испания, Швеция, Великобритания, Аржентина, Бразилия, България, Канада, Хърватска, Чехия, Естония, Хонг Конг, Унгария, Индия, Израел, Япония, Южна Корея, Литва, Мексико, Норвегия, Полша, Румъния, Русия, Сингапур, Словакия, Южна Африка, Швейцария, САЩ

**10. Дата на последна редакция на текста**  
Януари 2002 г.

### Референции

- 1) **BRACKMANN H.:** How will immune tolerance protocols affect self sufficiency goals? German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. Haemophilia 5, 1999:203-206  
Blood coagulation and Fibrinolysis 5 (4), 1994:77-79
- 2) **SCHRAMM W.:** Konsensus-Empfehlungen zur Hamophiliebehandlung in Deutschland. Hamostaseologie 14, 1994: 81-83
- 3) **KREUZ W. et al.:** Immune tolerance therapy in paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow up. Haemophilia 1, 1995:24-32
- 4) **KREUZ W., AUERSWALD G.:** Immune tolerance therapy in paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors. Biomedical Progress 9, 1996:57-62
- 5) **TURECEK et al.:** Factor Xa and Prothrombin: Mechanism of Action of FEIBA. Vox Sanguinis 77, 1999:72-79.

