

ИАЛ  
ОДОБРЕНО!  
ДАТА 7.05.2002.

## ЛИСТОВКА С ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

### 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**

**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

### Качествен и количествен състав

#### Лекарствено вещество:

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

<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  500 U	400 – 1200 mg  1000 U

\* - 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.

#### Помощни вещества:

Натриев хлорид 160 mg

Натриев цитрат 80 mg  
Разтворител:  
Стерилна вода за инжекции 20ml

### **Лекарствена форма**

Прах и разтворител за разтвор за инфузия.

**Фейба ТИМ4 ИМУНО** се предлага във флакони по 500 U и 1000 U, които се разтварят с 20 ml стерилна вода за инжекции. Всеки флакон съдържа също набор за разваряне и инжектиране.

Готовият продукт е предназначен само за венозно приложение.

### **Производител и притежател на на разрешението за употреба**

#### **ВАХТЕР AG**

Industriestrasse 67  
A - 1220 Vienna, Austria

#### **Фармакотерапевтична група**

Активиран протромбинов комплекс срещу фактор VIII антитела  
АТС код: B02BD03

#### **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 периодично лечение с Фактор VIII - концентрат, както и при пациенти без наличие на инхибитор.

#### **Информация, необходима преди употребата на лекарствения продукт**

##### **Противопоказания**

В зависимост от лечебните алтернативи споменатите по - долу противопоказания трябва да се разглеждат 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 тези 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.

**Специални предпазни мерки при употреба**

Ако по време на приложението на **Фейба ТИМ4 ИМУНО** настъпят реакции на свръхчувствителност, инжектирането/инфузията трябва да бъде прекратено. Леки реакции могат да се овладеят 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 с диета, бедна на сол.**

**Мониторирание 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, могат да имат тенденция за кръвоизлив и едновременно с това повишен риск от развитие на тромбози.

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

In vitro тестове за контрол на ефикасността като активирано парциално тромбoplastиново време (а РТТ), време на съсирване и тромбoеластограма (ТЕГ) могат да не съответстват на клиничното подобрене. 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.

#### **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.

#### **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 приема, 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 имунодефицит 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.

Препоръчва се също в интерес на пациентите, когато е възможно, всеки път когато им се прилага **Фейба ТИМ4 ИМУНО** да се отбелязва името и партидният номер на продукта.

#### **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 перинаталното развитие.

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.

#### **Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **Информация относно правилната употреба**

##### **Дозировка**

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 от клиничната ефикасност във всеки отделен случай.

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 съответстват с клиничното подобрене. Следователно тези тестове имат ограничена стойност при мониторирането на лечението с **Фейба ТИМ4 ИМУНО**.

## 1. Спонтанен кръвоизлив

### **Ставни, мускулни и мекотъканны 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 мекотъканны 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 спира, дозата може да бъде увеличена до 100 U/kg т.т. (Да не се превиши 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 превишава 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 B.U.\*

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.

\* 1 Бетезда единица (1BU) 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 °C.

#### **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).

#### **Начин на 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 имат утайки. Всеки неизползван разтвор трябва да бъде унищожен по подходящ начин.

След разтваряне **Фейба ТИМ4 ИМУНО** се инжектира или влива бавно интравенозно.

#### **Разтваряне на лиофилизираната субстанция:**

1. Затоплете все още неотворения флакон, съдържащ разтворителя (стерилна вода за инжекции) на стайна температура, 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). Освободената игла се вкарва през каучуковата запушалка във флакона с разтворител (фиг. 3).

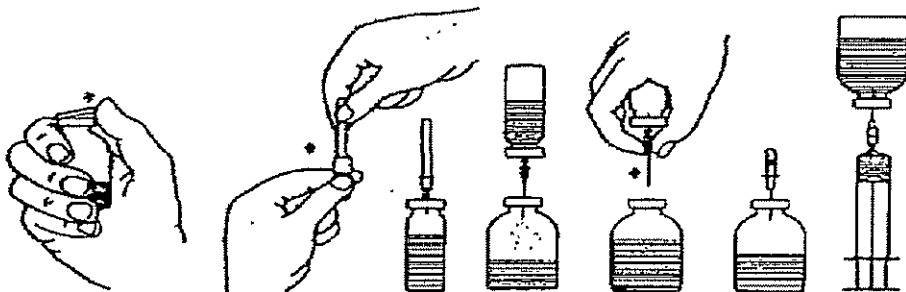
4. Отстранете по същия начин защитното капаче от другия край на трансферната игла, като внимавате да не докоснете освободения стерилен край.
5. Обърнете флакона с разтворителя над флакона с концентрата, свободният край на трансферната игла се вкарва през каучуковата запушалка на флакона с концентрата (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. Изтеглете развора в спринцовката (Фиг. 7).
2. Разделете филтърната игла от спринцовката и бавно инжектирайте развора 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**



### **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:

<u>Чести (&gt; 1/100)</u>	Общи: реакции на свръхчувствителност
<u>По-редки (&gt;1/1000 и &lt;1/100)</u>	Кожа: Уртикария
<u>Редки (&gt;1/10000 и &lt;1/1000)</u>	Общи: анафилаксия; Кръвообращение: ДВК, тромбоемболични усложнения
<u>Много редки ( &lt;1/10000)</u>	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

### **Срок на годност и условия за съхранение**

Лиофилизираният продукт има срок на годност 2 години.

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

**Фейба ТИМ4 ИМУНО** трябва да се използва веднага след разтваряне. Разтвореният продукт не трябва да се връща за съхранение в хладилник.

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 °С - + 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.

### **Опаковки**

Съдържатели флакони, съдържащи 500 U или 1000 U лиофилизиран прах, разтворител и набор за разтваряне и инжектиране.

### **Дата на последна редакция на листовката**

м. Януари 2002 г.