

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1 ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AIMAFIX D.I. прах и разтворител за инфузионен разтвор

Високо пречистен концентриран, човешки плазмен коагулационен Фактор IX, подложен на двойна вирусна инактивация. 500 I.U. (M. E.)

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### 2.1 Лекарствено вещество

Човешки плазмен коагулационен фактор IX

##### Количествен състав:

AIMAFIX D.I. представлява прах и разтворител за инфузионен разтвор и съдържа:

Човешки плазмен коагулационен фактор IX 500 IU/ флакон

След разтваряне с вода за инжекции: човешки плазмен коагулационен фактор IX 50 IU/ml (500 IU/ 10 ml).

Обем на разтворителя – 10 ml.

Активността (IU) е определена чрез коагулационен метод, съобразно Европейска фармакопея.

Специфичната активност на AIMAFIX D.I. е приблизително 100 IU/mg белтък.

За помощните вещества виж т.б.

### 3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор.

### 4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX).

Този продукт може да бъде използван в лечението на придобит дефицит на фактор IX.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под контрола на лекар-специалист по лечение на хемофилия.

##### 4.2.1 Дозировка

Дозировката и продължителността на субституиращата терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор IX, локализацията и тежестта на кръвоизлива и клиничното състояние на пациента.

Количеството единици на фактор IX, които трябва да се приложат, се изразява в международни единици (IU), които са определени спрямо настоящия стандарт на СЗО за продукти, съдържащи фактор IX. Активността на фактор IX в плазмата се изразява или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма), или в международни единици (по отношение на Международния стандарт за фактор IX в плазма).

Една международна единица (IU) фактор IX е еквивалентна на количеството фактор IX, съдържащо се в 1ml нормална плазма.

Изчисляването на необходимата доза Фактор IX се базира на емпирично установения факт, че 1 IU Фактор IX на килограм телесно тегло, повишава активността на

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-9683/07.10.04 г.	
Др. № 9/28.09.2007	СРПЕЛЕВА П-В



плазменния Фактор IX с 0,8% от нормалната. Нужната доза се определя като се използва следната формула:

### Необходими единици

=телесно тегло (kg) x желаното повишение на Фактор IX (%) x 1.2

Количеството, което трябва да се приложи, както и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай. Обикновено продуктите, съдържащи фактор IX се прилагат веднъж дневно.

В случай на следните хеморагични инциденти, активността на Фактор IX в съответния период не трябва да пада под даденото ниво на плазмена активност (в % от нормалното).

Вид на кръвоизлива / тип хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор IX (% от нормата)	Честота на приложение (часове) / Продължителност на лечението (дни)
---	---	---

### Кръвоизлив

Начална хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 – 40	Прилага се на всеки 24 часа. Най-малко в продължение на 1 ден, докато кръвоизливът бъде овладян (показател е болката) или се постигне адекватно заздравяване на раната.
Голям кръвоизлив в става, мускулен кръвоизлив или хематом	30 – 60	Инфузиите се прилагат на всеки 24 часа в продължение на 3 – 4 дни или повече, до овладяване на болката и остриите симптоми.
Животозастрашаващи кръвоизливи	60 – 100	Инфузиите се повтарят на всеки 8 до 24 часа до овладяване на състоянието.

### Хирургични интервенции

Малки, вкл. зъбни екстракции	30 – 60	На всеки 24 часа, поне за 1 ден, до заздравяване на раната.
Големи	80 – 100 пред- и след-оперативно	Инфузиите се повтарят на всеки 8 – 24 часа до адекватно заздравяване на оперативната рана; след това фактор IX се прилага в продължение на поне 7 дни, за подържане плазмената активност на ф. IX от 30 – 60 %.

Препоръчва се в хода на лечението да бъде мониторирано нивото на ф. IX, с цел определяне на дозата и честотата на повторните инфузии. В определени случаи, при големи хирургични интервенции е задължително точно мониториране на субституиращата терапия чрез определяне на коагулационния статус (плазмена



активност на Фактор IX). При отделни пациенти е възможно да се наблюдава различен отговор към прилаганата терапия, като на практика се постигат различни нива на *in vivo* възстановяване и се наблюдава различно време на полуживот на фактор IX.

За дългосрочна профилактика на хеморагии при пациенти с тежка Хемофилия В, трябва да се прилагат дози от 20 до 40 IU от Фактор IX за килограм телесно тегло на интервали от 3 до 4 дни. В някои случаи, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали на приложение или по-високи дози.

Няма достатъчно данни относно употребата на AIMAFIX D.I. при деца под 6-годишна възраст.

Пациентите трябва да се контролират за развитието на инхибитори срещу фактор IX. Ако очакваната активност на фактор IX в плазмата не се постигне, или ако кръвоизливът не може да бъде овладян с подходяща доза, следва да бъде проведено изследване за определяне нивата на инхибитори срещу фактор IX. При пациенти с висок титър на инхибитора терапията с фактор IX може да е неефективна и трябва да се обсъдят други терапевтични варианти. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда само от лекари специалисти в лечението на хемофилия.

Виж също т.4.4.

#### Начин на приложение

Продуктът се разтваря както е описано в т.6.6.

Продуктът трябва да се прилага интравенозно, последством инжектиране или бавна интравенозна инфузия. Препоръчва се прилаганата доза да не е по-висока от 100 IU / kg телесно тегло за 24 часа. Скоростта на приложение се определя индивидуално.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества. Висок риск от тромбози и дисеминирана интраваскуларна коагулация (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

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

Както при всеки съдържащ белтък продукт за интравенозно приложение, са възможни алергичен тип реакции на свръхчувствителност.

Освен фактор IX, продуктът съдържа и следи от други белтъци от човешки произход. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните прояви на реакции на свръхчувствителност като: обрив, генерализирана уртикария, чувство за стягане в гръдите, хрипове, хипотензия и анафилаксия. Ако тези симптоми се появят по време на приложение на продукта, инфузията трябва незабавно да бъде прекратена. Трябва да се проведе съответно лечение на шока според действащите указания.

Когато се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, не могат да бъдат напълно изключени инфекциозни заболявания, дължащи се на предаването на инфекциозни причинители. Това се отнася и за патогени с неизвестен произход.

За AIMAFIX D.I. рискът за предаване на инфекциозни агенти е редуциран посредством:

- Подбор на дарителите чрез медицинско интервю и скрининг на всяко отделно даряване и сборната плазма за HBsAg и антитела срещу HIV и HCV и ниво на ALT.
- Изследване на сборната плазма за геномен материал на HCV.
- Включване в производствения процес на вирус-инактивиращи етапи. Валидирани са два такива етапа от производството: химично инактивиране посредством третиране със солвентно-детергентна смес по патент на Ню-Йоркския



кръвен център и инактивиране с физични методи – нагряване на 100 °С за 30 min. след лиофилизацията на продукта. Показана е ефективността на инактивирането по отношение на следните вируси HIV, HAV, както и BVDV и PRV, които се приемат като моделни вируси за HCV и HBV. Поради някои специфични характеристики, предаването на Parvovirus B 19 не може да бъде изключено.

На пациентите, получаващи плазмени препарати на фактор IX се препоръчва провеждането на подходящи имунизации (срещу хепатит А и В).

Parvovirus B 19 може да причини сериозни инфекции при бременни жени (инфекция на плода) и при пациенти с имунен дефицит, както и при такива с повишена продукция на еритроцити (напр. хемолитична анемия).

След повторно приложение на продукти, съдържащи човешки плазмен коагулационен фактор IX, пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны за развитието на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор IX, като титърът им трябва да бъде определен в Bethesda единици (BU), чрез подходящи биологични методи.

В медицинската литература има съобщения за връзка между образуването на инхибитори на фактор IX и развитието на алергични реакции. Ето защо алергичната реакция може да бъде сигнал за наличието на инхибитори. Трябва да се отбележи, че пациентите с инхибитори срещу фактор IX са с повишен риск от развитие на анафилактична реакция при последващо приложение на фактор IX.

Поради риска от развитие на алергични реакции от концентрати на фактор IX, началното приложение на продукта трябва да бъде проведено под непосредственото наблюдение от лекар-специалист, който при необходимост да предприеме съответните мерки за овладяване на алергичната реакция.

Въз основа на опита с нископречистени продукти Фактор IX (концентрати от протромбинов комплекс), съществува потенциален риск от тромбоза или дисеминирана вътресъдова коагулация при лечение на пациенти с концентрат от човешки плазмен коагулационен Фактор IX. Пациентите, на които е приложен концентрат от човешки плазмен коагулационен Фактор IX трябва внимателно да се следят за поява на признаци за дисеминирана вътресъдова коагулация или тромбози. Поради наличие на потенциален риск от тромбемболични усложнения, като риска е по-висок при по-слабо пречистени продукти, съдържащи фактор IX, особено при пациенти със симптоми на фибринолиза и дисеминирана интравазална коагулация (ДИК). Поради потенциалния риск от тромботични усложнения, когато този продукт се прилага на болни с чернодробни заболявания, след оперативни интервенции или болни с риск за развитие на тромбоза или ДИК, същите трябва да подлежат на клинично наблюдение за ранни белези на тромбоза или консумативна коагулопатия посредством подходящи биологични тестове. При всяко от тези състояния трябва да бъде преценявана евентуалната полза от приложението на AIMAFIX D.I. спрямо риска от развитие на усложнения.

В интерес на пациента се препоръчва, когато е възможно, всеки път в историята на заболяването да се отразява приложението на AIMAFIX D.I. и партидният номер на продукта.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

Няма данни за взаимодействия на концентрата от човешки плазмен коагулационен Фактор IX с други лекарствени продукти.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Не са провеждани проучвания за влиянието на фактор IX върху репродуктивността при животни. Поради редките случаи на хемофилия В при жени, няма достатъчно опит



от приложението на фактор IX по време на бременност и кърмене. Поради това концентратът на човешки плазмен коагуляционен фактор IX трябва да се използва по време на бременност и кърмене само ако е строго показан.

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

Няма данни, че концентратът от човешки плазмен коагуляционен Фактор IX може да повлияе способността за шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани реакции**

Рядко при приложението на продукти, съдържащи фактор IX се наблюдават реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, сърбеж и зачервяване на мястото на приложение, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, обрив, хипотензия, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, чувство на стягане в гърдите, повръщане, хрипове). В някои случаи тези реакции може да прогресират до тежка анафилактична реакция и това е в пряка зависимост от развитието на инхибитори срещу фактор IX (виж също т.4.4).

След опити за индуциране на имунен толеранс при болни с хемофилия В с инхибитори срещу фактор IX и анамнеза за алергични реакции има съобщения за развитие на нефрозен синдром.

В редки случаи е наблюдавано повишение на температурата.

Пациентите с хемофилия В може да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор IX. В такива случаи състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. Препоръчва се контакт със специализиран център за лечение на хемофилия.

До момента няма данни или доказателства за развитие на инхибитори при пациенти, лекувани с AIMAFIX D.I.

След приложение на продукти, съдържащи фактор IX съществува риск от развитие на тромбоемболични усложнения, като той е по-висок при по-ниско пречистени продукти. Употребата на ниско пречистени продукти на фактор IX е свързано с инциденти като инфаркт на миокарда, ДИК, венозна тромбоза и белодробна емболия. Приложението на високо пречистени продукти на фактор IX рядко е свързано с подобни нежелани реакции.

За безопасност по отношение на вирусни инфекции виж т.4.4.

#### **4.9 Предозиране**

Досега не са съобщени симптоми на предозиране с човешки коагуляционен фактор IX.

## **5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антихеморагици - човешки коагуляционен фактор IX; АТС код: B02BD04.

Фактор IX е едноверижен гликопротеин с молекулна маса около 68 000 D. Той се синтезира в черния дроб и е витамин-К зависим коагуляционен фактор. Фактор IX се активира от Фактор XIa по пътя на вътрешната система на кръвосъсирване, и от Фактор VII (тъканен фактор) външната система на кръвосъсирване.



Активираният Фактор IX в комбинация с активиран Фактор VIII, активира Фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът след това превръща фибриногена във фибрин и се образува кръвен съсирек.

Хемофилия В е полово-свързано наследствено заболяване на коагулационната система, което се дължи на намалени нива на коагулационен фактор IX и води до профузни кръвоизливи в ставите, мускулите и вътрешните органи, които могат да възникнат спонтанно или да са резултат от случайна или хирургична травма. Плазмените нива на фактор IX се повишават чрез заместителна терапия, което осигурява временна корекция на дефицита на фактор IX и предотвратява опасността от кръвоизливи.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Инфузия на концентрат от човешки плазмен коагулационен Фактор IX при пациенти с хемофилия В води до възстановяване на 30-60% от плазмената активност на Фактор IX.

Плазменият полуживот на Фактор IX е в границите на 16-30 часа, средно 24 часа.

### **5.3 Преклинични данни за безопасност**

Човешкият плазмен коагулационен Фактор IX е нормална съставка на човешката плазма и има действие като на ендогенния Фактор IX.

Тестове за токсичността на единичната доза са статистически незначими, тъй като по-високите дози водят до претоварване.

Изпитването на хронична токсичност при животни е неприложима поради образуването на антитела към хетероложен протеин.

Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаните дози на килограм тегло при хора, не са показали токсичен ефект при опити с животни.

Тъй-като в клиничната практика няма данни за канцерогенен или мутагенен ефект на човешкия плазмен коагулационен Фактор IX, експерименталните проучвания, в частност при хетероложни видове, не се считат за задължителни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Sodium chloride

Glycine

Sodium citrate

Heparin sodium

Human Antithrombin III concentrate

Разтворител:

Water for injection

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

AIMAFIX D.I. не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Трябва да се използват само предназначените за това набори за инжектиране/инфузиране, защото лечението може да се опорочи поради адсорбция на човешкия плазмен коагулационен Фактор IX към вътрешната повърхност на някои от инфузионните изделия.

### **6.3 Срок на годност**

В неотворена опаковка и при спазване на препоръчаните условия за съхранение, продуктът е годен за употреба в продължение на 2 години от датата на производство.



Веднъж разтворен продуктът трябва да бъде използван веднага.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (между 2 и 8°C), в оригинална опаковка, на защитено от светлина място.

#### **6.5 Данни за опаковката**

**AIMAFIX D.I. 500 I.U.**

Кутия, съдържаща един флакон от неутрално стъкло с лиофилизирана субстанция, отговаряща на 500 IU Фактор IX, стъклен флакон от 10 мл с разтворител, стерилен, непирогенен комплект за приготвяне и вливане на продукта.

#### **6.6 Препоръки при употреба**

Разтваряне на лиофилизираната субстанция:

- Остранете защитните капачки от флаконите с праха и разтворителя;
- Почистете повърхностите на запушалките на двата флакона с алкохол;
- С помощта на двувърхата (трансферната) игла добавете разтворителя към праха;
- Разклатете внимателно флакона до пълното разтваряне;
- Да се избягва образуването на пяна, като разтворителят се добавя бавно, по стените на флакона с праха;
- Поставете филтърната игла на спринцовката и изтеглете приготвения разтвор;
- Заместете филтърната игла с набора за инфузия и инжектирайте или въведете бавно интравенозно;

Леофилизираната субстанция може да се разтвори по-бързо чрез затопляне на разтворителя на водна баня, като се продължи със затоплянето на флакона след разтварянето до не повече от 37 °C.

Средното време за разтваряне е по-малко от 3 минути.

Разтворът трябва да бъде бистър или леко опалесцентен.

Не използвайте разтвори, които са мътни или с утаявания.

Разтвореният продукт трябва да бъде огледан преди приложение за неразтворени частици или промени в цвета.

Веднъж отворен, съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно.

Съдържанието на флакона трябва да се използва за еднократна употреба.

Не използвайте продукта след изтичане срока на годност.

Всяко неизползвано количество от продукта трябва да бъде унищожено в съответствие с местните изисквания.

#### **7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Kedrion S.p.A. – Loc. Ai Conti, 55020 Castelvecchio Pascoli , Barga /Lucca/  
Италия

#### **8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

#### **10 ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Май 2001

