

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «14» апреля 2020 года
№ N028218;
N028219

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое название

Фейба®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 ЕД и 1000 ЕД в комплекте с растворителем – водой для инъекций

Фармакотерапевтическая группа

Кровь и органы кроветворения. Антигеморрагические препараты. Витамин К и другие гемостатики. Факторы свертывания крови. Ингибитор разрушения фактора свертывания крови VIII.

Код АТХ В02BD03

Показания к применению

- лечение кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А
- лечение кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В, при отсутствии специфического лечения
- лечение кровотечений у пациентов с приобретенными коагулопатиями вследствие ингибиторов к фактору VIII
- профилактика кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, перенёсших массивные кровотечения в прошлом и имеющих риск значительных кровотечений

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к вспомогательным веществам

- диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС синдром)
- острый тромбоз или эмболия (включая инфаркт миокарда)

Необходимые меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности.

Препарат Фейба® может спровоцировать реакции гиперчувствительности аллергического типа, такие как: крапивница, отек Квинке, нарушения желудочно-кишечного тракта, бронхоспазм и пониженное артериальное давление; эти реакции могут быть серьезными и носить системный характер (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм и анафилактический шок). Также наблюдаются прочие реакции на введение препарата, такие как озноб, лихорадка и повышенное артериальное давление.

Пациенты должны быть осведомлены о ранних признаках реакций гиперчувствительности, например: покраснение кожи, кожная сыпь, генерализованная крапивница, прурит, нарушение дыхания или одышка, чувство стесненности в груди, общее недомогание, головокружение, и падение артериального давления вплоть до аллергического шока. При первых признаках или симптомах реакций гиперчувствительности на введение препарата, прием Фейба® необходимо прекратить, и начать соответствующее лечение.

При рассмотрении вопроса о повторном применении препарата у пациентов с известной или предполагаемой гиперчувствительностью к препарату, ожидаемые польза и риск повторного воздействия должны быть тщательно взвешены с учетом известного или предполагаемого типа гиперчувствительности пациента (аллергического или неаллергического), включая возможность проведения профилактического лечения или применения альтернативных методов терапии.

Тромбоз и тромбоемболические осложнения, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС синдром), венозный тромбоз, легочную эмболию, инфаркт миокарда, инсульт, могут развиваться во время лечения Фейба®.

Некоторые из этих осложнений отмечены при лечении дозой 200 ЕД/кг массы тела или у пациентов с другими факторами риска (включая ДВС синдром, запущенную атеросклеротическую болезнь, травму с размождением тканей или при септической лихорадке). Сопутствующее лечение рекомбинантным фактором VIIa также увеличивает риск развития тромбоемболического осложнения. Риск развития тромбозов или тромбоемболических осложнений может повышаться с увеличением дозы препарата. Необходимо оценивать возможное присутствие таких факторов риска у пациентов с врожденной и приобретенной гемофилией.

Препарат Фейба® необходимо принимать с особой осторожностью, и только в случаях отсутствия терапевтических альтернатив у пациентов с высоким риском тромбоемболических осложнений. Они включают, но не ограничиваются пациентами с историей коронарной сердечной недостаточности, заболеваниями печени, ДВС синдромом, артериальным

или венозным тромбозом, постоперационная иммобилизация, пожилые пациенты и новорожденные.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) не была отмечена в клинических испытаниях препарата Фейба®. Случаи ТМА были зарегистрированы в клинических исследованиях эмицизумаба, во время которых пациенты получали препарат Фейба®, как часть лечебной схемы при прорывных кровотечениях.

Безопасность и эффективность Фейбы® при прорывных кровотечениях у пациентов, получающих эмицизумаб, не была установлена.

Таким образом, необходима оценка риска и пользы препарата Фейба® для пациентов, получающих эмицизумаб, и они должны находиться под пристальным наблюдением врачей.

Если наблюдаются симптомы тромбозов или тромбоемболических осложнений, то необходимо незамедлительно прекратить вливание и принять соответствующие и терапевтические меры предосторожности. Разовая дозировка 100 ЕД/кг и суточная дозировка 200 ЕД/кг не должны быть превышены, если только тяжесть кровотечения оправдывает и объясняет применение высоких доз. При применении препарата до прекращения кровотечения, продукт должен быть введен при возникновении абсолютной необходимости достижения терапевтической цели.

Контроль в ходе лечения

Не следует превышать разовую дозу 100 ЕД/кг и суточную 200 ЕД/кг массы тела. За пациентами, получающими разовую дозу 100 ЕД/кг, следует проводить тщательное наблюдение на предмет возможного развития ДВС-синдрома и/или симптомов острой коронарной ишемии и других симптомов развития тромбозов или тромбоемболических осложнений. Высокие дозы препарата Фейба® должны назначаться только на время, необходимое для остановки кровотечения.

В случае появления клинически выраженных нарушений артериального давления и частоты пульса, затруднения дыхания, болей в грудной клетке и кашля, введение препарата необходимо немедленно прекратить и начать соответствующие диагностические и лечебные мероприятия. Лабораторными признаками ДВС-синдрома являются снижение фибриногена, уменьшение числа тромбоцитов и/или присутствие продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ). Другими признаками являются: значительное удлинение тромбинового времени, протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). У пациентов с ингибиторной гемофилией или с приобретенными ингибиторами к факторам VIII, IX и/или XI активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) продлевается сопутствующим заболеванием.

У пациентов с ингибиторной гемофилией или с приобретенными ингибиторами к факторам коагуляции, которые принимали лечение

препаратом Фейба[®], может увеличиться склонность к кровотечениям, а также риск развития тромбозов.

Лабораторные анализы и клиническая эффективность

Результаты анализов, проводимых для контроля эффективности лечения *in vitro*, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), время свертывания цельной крови и тромбоэластограмма, могут не коррелировать с клиническим улучшением. Поэтому попытки достичь нормализации этих показателей путем увеличения доз препарата Фейба[®] могут быть не только неэффективными, но и повысить риск развития ДВС-синдрома в результате передозировки.

Значение контроля количества тромбоцитов

Так как для реализации действия препарата Фейба[®] необходимо наличие значительного числа функционально полноценных тромбоцитов, в случае неадекватного ответа на лечение препаратом рекомендуется контроль количества тромбоцитов.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Тромбоз и тромбоэмболические осложнения

В следующих случаях, Фейба[®] применяется только, если нет ответа на лечение с подходящей концентрацией фактора коагуляции крови, концентрация может быть предположительной - т.е. в случае высокого титра ингибитора и кровоизлиянием, угрожающим жизни или риском кровотечения (посттравматический или постоперационный):

-синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС синдром) – на основании данных лабораторного исследования и/или клинических симптомов

-повреждения печени: из-за задержанного клиренса активированных факторов коагуляции, риск развития ДВС синдрома увеличивается

- коронарная сердечная болезнь, острый тромбоз и/или эмболия.

Пациенты, получающие лечение препаратом Фейба[®], должны находиться под наблюдением врача на предмет развития ДВС синдрома, острой коронарной болезни, признаков и симптомов развития тромбозов или тромбоэмболических осложнений. Инфузию препарата необходимо сразу же остановить при первых признаках или симптомах, и принять соответствующие меры предосторожности.

Дискордантная (противоречивая) реакция на применение шунтирующих агентов

Вследствие индивидуальных особенностей пациента, реакция на применение шунтирующих агентов может меняться и в случае кровотечения, пациенты, испытывающие недостаточную реакцию на один агент, могут иметь реакцию на другой агент. В случае недостаточной реакции на один шунтирующий агент, можно рассмотреть применение другого агента.

Анамнестическая реакция

Прием препарата Фейба[®] пациентами с ингибиторами может привести к первоначальному «анамнестическому» увеличению уровня ингибиторов.

При непрерывном использовании Фейба[®], ингибиторы могут снижаться в течение продолжительного времени. Клинические и опубликованные данные предполагают, что эффективность Фейба[®] не снижается.

Взаимодействие с лабораторными тестами

После приема высоких доз Фейба[®], транзиторное увеличение пассивно переходящих антител к поверхностному антигену гепатита В может привести к заблуждению толкования положительных результатов в серологическом тестировании.

Фейба[®] содержит изогемагглютинины групп крови (анти-А и анти-В). Пассивная передача антител к антигенам эритроцитов, например, А, В, D, может мешать некоторым серологическим тестам на наличие эритроцитарных антител, таким как тест на антиглобулин (тест Кумбса).

Профилактическое применение пациентами с гемофилией В с ингибиторами

Из-за редкости заболевания, имеются только ограниченные клинические данные по профилактике кровотечений у пациентов с гемофилией В (описания клинических случаев в литературе, n=4, клинические данные при исследовании профилактики кровотечений 090701, n=1).

Передача инфекционного заболевания

Стандартные меры предосторожности для предотвращения инфекций в результате применения лекарственных препаратов, изготовленных из человеческой крови или плазмы, включают отбор доноров, подбор каждого донора, и пулов плазмы по специфичным маркерам инфекции и включение эффективных производственных действий для дезактивации/ устранения вирусов. Несмотря на это, при применении лекарственной продукции, изготовленной из человеческой крови или плазмы, возможность передачи инфекционных агентов не может исключаться полностью. Это также применимо к неизвестным или появляющимся вирусам и прочим патогенам.

Принятые меры считаются эффективными для оболочечных вирусов, таких как ВИЧ, гепатит В и гепатит С и для необолочечных вирусов гепатита А. Принятые меры могут иметь ограниченное значение против необолочечных вирусов, таких как парвовирус В19. Инфекция парвовирусом В19 может быть опасна для беременных женщин (инфицирование плода) и пациентов с иммунодефицитом или повышенным распадом эритроцитов (например, при гемолитической анемии).

В интересах пациентов рекомендуется каждый раз при введении препарата Фейба[®] фиксировать название и номер серии препарата.

Пациентам, получающим терапию концентратами факторов свертывания, рекомендуется вакцинация против гепатитов А и В.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Как и другие концентраты факторов свертывания крови, препарат Фейба[®] не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, так как это может повлиять на эффективность и безопасность использования

препарата. Желательно до и после введения препарата Фейба® промывать общий венозный доступ стерильным изотоническим раствором хлорида натрия.

Нет достаточных или строго контролируемых исследований комплексного или последовательного применения препарата Фейба® и рекомбинантного фактора VIIa или антифибринолитических средств. Не рекомендуется использовать антифибринолитические средства типа транексамовой или аминокапроновой кислоты в комбинации с препаратом Фейба®. При необходимости комбинированной терапии антифибринолитиками и препаратом Фейба® интервал между их введением должен составлять не менее 6-12 часов.

В случаях сопутствующего использования рекомбинантного фактора VIIa и препарата Фейба®, не может быть исключен риск потенциального лекарственного взаимодействия согласно имеющимся данным и клиническим наблюдениям (возможно развитие побочных действий, таких как тромбоэмболическое осложнение).

Опыт применения в клинических исследованиях эмицизумаба свидетельствует о возможном лекарственном взаимодействии эмицизумаба при применении Фейба® в лечении кровотечений с возможным развитием тромбоэмболии и тромботической микроангиопатии

Специальные предупреждения

Соответствующие аспекты вспомогательных веществ

Особое внимание следует уделять пациентам, находящимся на низко-солевой диете, так как Фейба 500 ЕД содержит около 40 мг натрия/флакон, а Фейба 1000 ЕД содержит около 80 мг натрия.

Пожилые

Клинические данные по применению Фейба у пожилых пациентов ограничены

Применение в педиатрии

Описание клинических случаев и ограниченные данные клинических испытаний предполагают, что препарат Фейба® может применяться у детей младше 6 лет. Режим дозирования препарата остается таким же, как и у взрослых и должен быть адаптирован согласно клиническому состоянию ребенка.

Во время беременности или лактации

Безопасность использования препарата Фейба® во время беременности и кормления грудью не установлена. Необходимо сбалансировать потенциальные риски при назначении препарата, принимая во внимание, что беременность и послеродовой период увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, осложнений течения беременности, связанных с повышенным риском развития ДВС синдрома.

Эксперименты на животных не позволяют судить о безопасности препарата в отношении влияния на репродуктивную функцию, развитие эмбриона или плода, течение беременности и пери- и постнатального периода. В связи с повышенным риском тромбозов во время беременности препарат Фейба® следует назначать лишь при отсутствии альтернативных методов лечения и при условии тщательного медицинского контроля.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами не отмечено или незначительное.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Доза и продолжительность лечения зависят от тяжести нарушения свертываемости крови (гемостаза), локализации и интенсивности кровотечения, а также клинического состояния пациента. При выборе дозы и частоты введения следует руководствоваться клинической эффективностью в каждом индивидуальном случае.

Рекомендуется вводить Фейба® в дозе от 50 до 100 единиц на кг массы тела. При этом не следует превышать разовую дозу - 100 ЕД/кг массы тела и суточную дозу – 200 ЕД/кг массы тела в сутки, если только тяжесть кровотечения оправдывает и объясняет применение высоких дозировок.

Опыт применения препарата Фейба® у детей младше 6 лет ограничен. Режим дозирования препарата остается таким же, как и у взрослых и должен быть адаптирован согласно клиническому состоянию ребенка.

1. Спонтанные кровотечения

Кровоизлияния в суставы, мышцы и мягкие ткани

В случаях кровотечений малой и средней интенсивности рекомендуются дозы препарата Фейба® от 50 до 75 ЕД/кг массы тела каждые 12 часов. Лечение необходимо продолжать до получения четких признаков клинического улучшения: исчезновения боли, восстановления подвижности сустава, уменьшения его объема.

В случаях обширных кровоизлияний в мышцы и мягкие ткани, например при забрюшинных гематомах, рекомендуемая доза составляет 100 ЕД/кг массы тела каждые 12 часов.

Кровотечения из слизистых оболочек

Рекомендуется доза 50 ЕД/кг массы тела каждые 6 часов при тщательном наблюдении за пациентом (состояние области кровотечения, динамика гематокрита). Если кровотечение не прекращается, разовую дозу можно увеличить до 100 ЕД/кг массы тела, но при этом не превышать максимальную суточную дозу 200 ЕД/кг массы тела.

Другие тяжелые кровотечения

При тяжелых геморрагиях, таких как кровоизлияния в ЦНС, рекомендуется введение препарата в разовой дозе 100 ЕД/кг массы тела каждые 12 часов. В отдельных случаях ФЕЙБА® можно вводить с 6-

часовым интервалом до достижения от Фейба® четливого клинического улучшения, но, не превышая максимальную суточную дозу в 200 ЕД/кг массы тела.

2. Хирургические вмешательства

Первоначальная доза 100 ЕД/кг может быть применена до операции и затем поддерживающая доза 50-100 ЕД/кг массы тела может быть назначена через 6 - 12 часов. После операции, поддерживающая доза 50 – 100 ЕД/кг массы тела, каждые 6 – 12 часов может быть назначена.

Дозировка, интервалы дозирования, продолжительность лечения во время и после операции зависят от оперативного вмешательства, общего состояния пациента и клинической эффективности в каждом конкретном случае (не превышать максимальную суточную дозу 200ЕД/кг массы тела!).

3. Профилактика

Для профилактики кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора и частыми кровотечениями после неудачи индукции иммунной толерантности (ИИТ) или когда ИИТ не проводилась рекомендуемая доза составляет 70-100 ЕД/кг массы тела через день. Если необходимо, доза может быть увеличена до 100 ЕД/кг массы тела в день или может быть постепенно снижена.

Для профилактики кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора во время проведения индукции иммунной толерантности (ИИТ):

препарат Фейба® может назначаться одновременно с фактором VIII для длительной терапии во избежание развития кровоточивости при ИИТ (программы индукции иммунной толерантности), в интервале доз 50-100 ЕД/кг массы тела дважды в день, пока титр ингибитора не уменьшится до < 2BU*.

- ❖ 1 BU (Bethesda Unit) – единица Бетезда; определяется как количество антител, которое ингибирует 50% активности фактора VIII в свежей стандартной человеческой плазме после инкубации в течение 2 ч. при +37°C.

В комбинации с концентратом фактора VIII, Фейба® может применяться длительно до достижения полной и постоянной элиминации ингибитора фактора VIII.

Метод и путь введения

Для внутривенных инъекций или инфузий.

Лечение должно начинаться и проводиться под контролем врача, имеющего опыт лечения нарушений коагуляции.

Скорость введения препарата не должна превышать 2 ЕД/кг массы тела/мин.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Высокие дозы препарата Фейба® увеличивают риск развития тромбоэмболических осложнений (ДВС, инфаркта миокарда, венозного тромбоза и легочной эмболии). Часть приведенных осложнений произошла при назначении препарата в дозах выше 200 ЕД/кг массы тела или у пациентов с другими факторами развития тромбоэмболических

осложнений. При развитии тромботических и тромбоэмболических симптомов введение препарата необходимо прекратить и начать соответствующие диагностические и терапевтические меры.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Данный лекарственный препарат применяется только по назначению врача.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$)

- Гиперчувствительность
- Головная боль
- Головокружение
- Гипотензия
- Кожная сыпь
- Положительные поверхностные антитела гепатита В

Неизвестно (частота не может быть определена)

- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)
- Увеличение титра ингибитора (анамнестическая реакция)³
- Крапивница
- Анафилактическая реакция
- Парестезия
- Гипестезия
- Тромботический инсульт
- Эмболический инсульт
- Бессоница
- Дисгевзия
- Инфаркт миокарда
- Тахикардия
- Тромбоз
- Венозный тромбоз
- Артериальный тромбоз
- Эмболия (тромбоэмболические осложнения)
- Гипертензия
- Гиперемия
- Легочная эмболия
- Бронхоспазм
- Свистящее дыхание
- Кашель
- Одышка
- Рвота

- Диарея
- Желудочно-кишечный дискомфорт
- Тошнота
- Ощущение онемения на лице
- Ангиоэдема
- Крапивница
- Прурит
- Боль в месте инъекции
- Чувство недомогания
- Жар
- Мурашки
- Лихорадка
- Боль в груди
- Дискомфорт в груди
- Резкое снижение артериального давления

Быстрое внутривенное введение может вызвать острую боль, онемение лица и конечностей, а также выраженное снижение артериального давления.

Обнаружено, что инфаркт миокарда отмечался при введении доз, превышающих рекомендованные максимальные суточные дозы, и/или при длительном применении, и/или при наличии факторов риска развития тромбоза.

При развитии реакции гиперчувствительности введение препарата Фейба® необходимо прекратить.

Для купирования легких реакций достаточно назначения антигистаминных препаратов. В случае развития шока проводить стандартную противошоковую терапию.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один флакон содержит

активные вещества:

Антиингибиторный коагулянтный комплекс	500 ЕД*	1000ЕД*
содержащийся в плазменном белке	200-600мг	400-1200мг

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат 80 мг, натрия хлорид 160 мг.

Растворитель: вода для инъекций

*Раствор, содержащий 1 единицу Фейба® укорачивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) плазмы с ингибитором к фактору VIII до 50% по сравнению с контролем.

Препарат Фейба® содержит также факторы II, IX и X преимущественно в неактивированной форме, а также активированный фактор VII; коагулянтный антиген фактора VIII (FVIII C:Ag) присутствует в концентрации до 0.1 ед. на 1 единицу Фейба®. Препарат может содержать следовые количества факторов калликреин-кининовой системы или не содержать их совсем.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Порошок или ломкая твердая масса белого, почти белого или бледно-зеленого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 500 ЕД или 1000 ЕД препарата помещают во флаконы прозрачного бесцветного стекла гидролитического типа II вместимостью 50 мл, закупоренные резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластмассовой крышкой типа flip-off.

Растворитель (вода для инъекций) разливают по 20 мл во флаконы прозрачного бесцветного стекла гидролитического типа I или II, закупоренных резиновой пробкой с алюминиевой обкаткой и пластмассовой крышкой типа flip-off.

Набор для растворения и введения препарата: игла-переходник, воздуховодная игла, игла-фильтр, одноразовый шприц, игла-«бабочка» для трансфузии, одноразовая игла для инъекций (в индивидуальных герметичных упаковках).

1 флакон с препаратом, 1 флакон растворителя, набор для растворения и введения препарата и инструкцию по применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Бакстер АГ

Индустриештрассе 67, А-1221, Вена, Австрия

Держатель регистрационного удостоверения

Бакстер АГ, Австрия

Индустриештрассе 67, А-1221, Вена, Австрия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей

ТОО Баксалта Казахстан

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, дом 17/1, «Нурлы-Тау», Блок 5Б,
оф. 16

тел (7 727) 3556330

факс (7 727) 3110646

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Адалан»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23, оф.202

тел (7 727) 2695459

PV.CentralEurope@shire.com