

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
АЙМАФИКС 500 IU прах и разтворител за инфузионен разтвор
AIMAFIX 500 IU powder and solvent for solution for infusion

Към Рег. №	20040433
Разработено №	11984 10.02.2011
Одобрено №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1. Лекарствено вещество

Човешки плазмен коагулационен Фактор IX

Количествен състав:

АЙМАФИКС представлява прах и разтворител за инфузионен разтвор и съдържа:

	АЙМАФИКС 500 IU
Човешки плазмен коагулационен фактор IX	500 IU флакон
Човешки плазмен коагулационен фактор IX, разтворен с вода за инжекции	50 IU/ml (500 IU/10ml)
Обем на разтворителя	10 ml

Активността (IU) е определена чрез коагулационен метод, съобразно Европейската фармакопея. Специфичната активност на АЙМАФИКС е приблизително 100 IU/mg белтък. За помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Бял или бледо жълт прах, ронлива маса.

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 при лечението на придобит дефицит на Фактор IX.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под контрола на лекар специалист в лечението на хемофилия.

4.2.1. Дозировка

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

Количеството единици 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 1 ml 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 плазмения 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 (%) (IU/dl) x (реципрочната стойност на наблюдаваното възстановяване)

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

Таблицата по-долу може да се използва като ръководство при кръвоизливи в хирургията:

Вид на кръвоизлива / тип хирургическа интервенция	Прицелно 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	Повтаря се на всеки 24 часа в продължение най-малко на едно денонощие, 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 повтарят на всеки 24 часа в продължение на 3 - 4 дни или повече, до овладяване на болката и острите 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 едно денонощие, до заздравяване на раната.
Големи	80 - 100 Пре- и пост-оперативно	Инфузиите се повтарят на всеки 8 - 24 часа до адекватно заздравяване на оперативната рана; след това се прилага в продължение на поне 7 дни, за подържане плазмената активност на Фактор IX, в границите 30 - 60 % (IU/dl).

Препоръчва се в хода на лечението да бъдат следени нивата на Фактор IX, с цел определяне на дозата и честотата на повторните инфузии. В определени случаи, при големи хирургични интервенции, е задължително контролирането на заместителната терапия, чрез коагуляционен анализ (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.

Профилактика

За дългосрочна профилактика на хеморагии при пациенти с тежка Хемофилия В, трябва да се прилагат дози от 20 до 40 IU от Фактор IX на 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 **АЙМАФИКС** при деца под 6-годишна възраст. Пациентите трябва да се наблюдават за развитие 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 наличие и определяне нивата на инхибитори срещу Фактор IX. При пациенти с високи нива на инхибиторите, терапията с Фактор IX може да е неефективна и трябва да се обсъдят други терапевтични алтернативи. 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, посредством инжектиране или бавна инфузия. Препоръчва се прилаганата доза да не е по-висока от 100 IU /kg телесно тегло за 24 часа.

Скоростта на инфузия се определя индивидуално.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества. (виж 4.4).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Както при всеки продукт, съдържащ белтък 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 гърдите, хрипове, хипотензия и анафилаксия. Ако тези симптоми се появят по време на приложение на продукта, инфузията трябва незабавно да бъде прекратена и пациентът незабавно трябва да се свърже със своя лекар.

В случай на шок, трябва да се предприемат съответните мерки, според действащите указания.

Вирусна безопасност

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции в резултат на употребата на лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, включват селекция на донорите, скрининг на всяко отделно даряване и сборната плазма за специфични маркери на инфекциите и предприемане на ефективни производствени стъпки за инактивиране и премахване на вирусите. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, произведени от човешка кръв или плазма, вероятността за предаване на инфекция не може да бъде напълно изключена. Това се отнася и за неизвестни или новопоявили се вируси и други патогени.

Мерките, които се предприемат се считат за ефективни за обвити вируси, като HIV, HBV и HCV, както и за необвитите, като HAV. Мерките, които се предприемат не могат да се определят като достатъчни за някои необвити вируси, като парвовирус В19. Инфектирането с парвовирус В19 може да бъде сериозно за бременни жени (инфекция на плода) и за индивиди с имунодефицит и увеличена еритропоеза (хемолитична анемия).

На пациентите, които се редовно се лекуват Фактор IX, се препоръчва подходяща имунизация (срещу хепатит А и В).

Препоръчва, всеки път когато се прилага **АЙМАФИКС**, да се записват името и партидният номер на продукта, с оглед създаването на връзка между пациента и приложената партида.

След повтарящо се приложение на продукти, съдържащи човешки плазмен коагулагонен Фактор IX, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за развитието на

неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу Фактор IX, като титъра им трябва да бъде определен в Bethesda единици (BU), чрез подходящо биологично тестване.

Има съобщения за връзка между образуването на инхибитори на Фактор IX и развитието на алергични реакции. Ето защо, пациенти с проявени алергични реакции трябва да бъдат изследвани за наличие на инхибитори. Трябва да се отбележи, че за пациентите с инхибитори срещу Фактор IX съществува повишен риск от развитие на анафилактична реакция при последващо приложение на Фактор IX.

Заради риска от алергични реакции към концентрати на Фактор IX, първото вливане на Фактор IX, според решението на лекуващия лекар, трябва да се извършва под медицинско наблюдение, като се вземат всички мерки за действие при евентуална алергична реакция.

Тъй като употребата на концентрати на Фактор IX исторически се свързва с развитие на тромбоемболични усложнения, като рискът е по-висок при препарати с ниска степен на пречистване, употребата на продукти, съдържащи Фактор IX може да бъде потенциално опасна при пациенти с признаци на фибринолиза и при пациенти с дисеминирана интравенозна коагулация (ДИК). Поради потенциален риск от тромботични усложнения, когато този продукт се прилага на болни с чернодробни заболявания, следоперативни интервенции или на болни с риск за развитие на тромбоза или ДИК, пациентите трябва да бъдат подложени 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 АЙМАФИКС, спрямо риска от развитие на усложнения.

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 коагулационен 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 коагулационен 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, парене и болка 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 състояния могат 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 се наблюдава 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 АЙМАФИКС.

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.

Няма класифицирана информация за честотата на нежеланите странични реакции от клинични изпитвания. Съобщава се за следните нежелани реакции:

MedDRA База данни на системо-органи класове	Нежелана реакция MedDRA PT *
Сърдечни нарушения	Инфаркт на миокарда, тахикардия
Нарушения на кръвта и лимфната система	Дисеминирана интравенозна коагулация, развитие на инхибитори на Фактор IX.
Нарушения на нервната система	Сънливост, тремор, главоболие
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробна емболия, хрипове
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане
Нарушения на бъбреците и пикочната система	Нефротичен синдром
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиедема, генерализирана уртикария
Съдови заболявания	Зачервяване, хипотензия, венозна тромбоза, тромбоемболични нарушения (емболия и тромбоза)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Парене и зачервяване в областта на инфузията (болка в областта на инфузията), втрисане, стягане в областта на гърдите (гръден дискомфорт), треска
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност или алергична реакция (Свръхчувствителност), тежка анафилаксия
Психични нарушения	Безпокойство

*Там където няма аналог между описанието на нежеланата реакция и препоръчаните термини (ПР) в речника на MedDRA, описанието е дадено в скоби.

За безопасност по отношение на вирусни инфекции виж т. 4.4

4.9. Предозиране

Досега не са съобщени симптоми на предозиране с човешки коагулационен Фактор IX

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагици - човешки коагулационен Фактор IX, АТС код: B02BD04.

Фактор IX е едноверижен г्लукопротеин с молекулна маса около 68000 Dalton. Той се синтезира в черния дроб и е витамин К зависим коагулационен фактор. Фактор IX се активира от Фактор XIa по пътя на вътрешната система на кръвосъсирване и от Фактор VII /тъканен фактор по пътя на външната система на кръвосъсирване.

Активираният Фактор IX в комбинация с активирани 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 кръвосъсирването, 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 от 30 до 60% на плазмената активност на Фактор IX. Плазменният полуживот на Фактор IX е в границите на 16 - 30 часа, средно 24 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Изпитванията за остра токсичност са статистически незначими, тъй като по-високите дози водят до претоварване.

Изпитванията относно токсичност при многократно приложение нямат клинично значение, 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

Флакон с прах:

Натриев хлорид

Натриев цитрат

Глицин

Хепарин

Човешки Антитромбин III концентрат

Флакон с разтворител:

Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости:

АЙМАФИКС не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

За инжектиране/инфузия трябва да се използват само включените в опаковката набори, защото лечението може да се опорочи, поради адсорбция на човешкия плазмен коагулационен Фактор IX върху вътрешната повърхност на някои други изделия.

6.3. Срок на годност

3 години.

Веднъж разтворен, продуктът трябва да бъде използван веднага.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник на температура от 2° С до 8° С, в оригинална опаковка, за да бъде защитен от светлина. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Един стъклен флакон тип I с еластомерна запушалка, съдържащ праха; един стъклен флакон тип I с еластомерна запушалка, съдържащ разтворителя и един апирирогенен, стерилен набор за еднократна употреба, състоящ се от трипътно устройство за приготвяне на разтвор, спринцовка за инжектиране и игла тип бъртерфлай с PVC тръбичка.

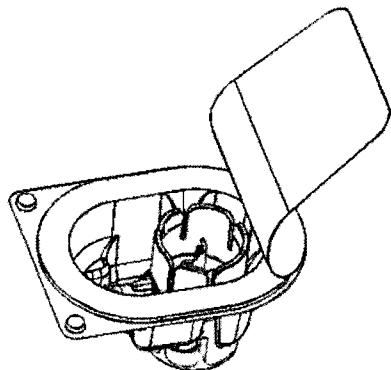
АЙМАФИКС 500IU/10ml прах и разтворител за инфузионен разтвор. Един флакон прах + един флакон с разтворител + набор за разтваряне и приложение.

6.6 Инструкции за употреба

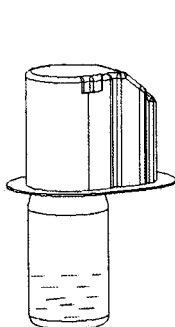
Разтваряне на праха в разтворителя:

1. Разтворителят и лиофилизираният прах трябва да са със стайна температура;
2. Отстранете защитните капачки от флаконите с праха и разтворителя;
3. Почистете повърхностите на запушалките на двата флакона с алкохол;
4. Отворете опаковката на устройството за приготвяне на разтвор, като отлепите капака; внимавайте да не докоснете вътрешната част (фиг. А);
5. Не изваждайте устройството от опаковката;
6. Обърнете кутията на устройството надолу и вкарайте пластмасовата игла през запушалката на флакона с разтворителя (фиг. В);
7. Хванете здраво кутията на устройството за краищата и с издърпване освободете устройството (фиг. С);
8. Оставете устройството закрепено за флакона на разтворителя; обърнете системата надолу така, че флаконът с разтворителя да бъде върху устройството;
9. Вкарайте другата пластмасова игла през запушалката на флакона с праха; вакуумът във флакона с праха ще изтегли разтворителя, който ще се влее във флакона с праха (фиг. D);
10. Леко разклатете до пълно разтваряне (фиг. E); уверете се, че продукта е напълно разтворен, в противен случай активната съставка няма да премине напълно през филтъра на устройството.

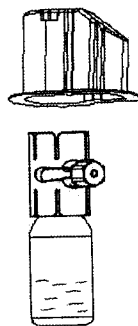
фиг. А



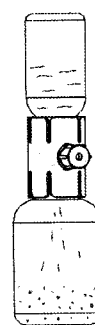
фиг. В



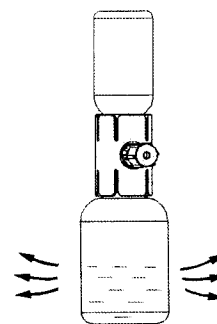
фиг. С



фиг. D



фиг. E



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

Ако прахът не е напълно разтворен, активността намалява, поради това че неразтворената част от активната съставка не може да премине през филтъра на устройството.

Образуването на пяна може да се избегне, ако разтворителя се добавя бавно по вътрешната стена на флакона.

Времето за разтваряне е по-малко от 3 минути.

Начин на приложение на разтвора

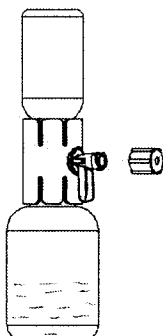
Разтворът трябва да е бистър или леко опалесцентен.

Преди да бъде приложен, разтворения продукт трябва да бъде огледан за неразтворени частици или промени в цвета.

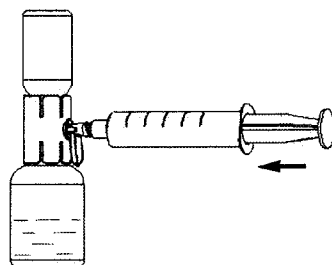
Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

1. Наведете клапана на устройството за приготвяне на разтвор към флакона с праха, който съдържа готовия разтвор и махнете капачето, което го покрива (фиг. F);
2. Вкарайте въздух в спринцовката чрез издърпване на буталото, свържете я към устройството и вкарайте въздух във флакона с праха, в който се намира готовия разтвор (фиг. G);
3. Задръжте буталото неподвижно, обърнете системата така, че флаконът с праха, който съдържа разтвора да отиде от горната страна на устройството и изтеглете концентрата в спринцовката с бавно издърпване на буталото (фиг. H);
4. Върнете бавно клапана в първоначалната му позиция и махнете спринцовката;
5. Свържете иглата тип бъртерфлай към спринцовката и вливайте или бавно инжектирайте интравенозно.

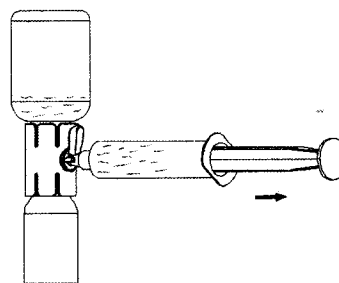
фиг. F



фиг. G



фиг. H



След като флаконът е отворен, съдържанието му трябва да се използва незабавно.

Готовият разтвор, прехвърлен в спринцовката трябва да се използва незабавно.

Съдържанието на флакона трябва да се използва еднократно.

Не използвайте продукта след срока за годност, обозначен на етикета.

Всяко неизползвано количество от продукта или отпадъчен материал трябва да бъдат унищожени в съответствие с нормативните изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kedrion S.p.A.-Loc. Ai Conti, 55051 Castelvechio Pascoli, Barga (Lucca), Италия

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20040433

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

07.10.2004

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Юли 2010