

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Feiba 100 U/ml infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: Hyytymistekijä VIII:n vasta-aineen ohittava aine

1 ml sisältää 100 U* tekijän VIII vasta-aineen ohittavaa ainetta.

Feiba 100 U/ml on saatavilla kolmessa pakkauskoossa:

- 500 U Feiba sisältää 500 yksikköä tekijän VIII vasta-aineen ohittavaa ainetta 200–600 mg:ssa ihmisen plasmaproteiinia.
- 1 000 U Feiba sisältää 1 000 yksikköä tekijän VIII vasta-aineen ohittavaa ainetta 400–1 200 mg:ssa ihmisen plasmaproteiinia.
- 2 500 U Feiba sisältää 2 500 yksikköä tekijän VIII vasta-aineen ohittavaa ainetta 1 000–3 000 mg:ssa ihmisen plasmaproteiinia.

Feiba sisältää myös tekijöitä II, IX ja X, pääasiassa inaktivoitussa muodossa, sekä aktivoitua tekijä VII:ää. Tekijä VIII koagulantti-antigeenin (FVIII C:Ag) pitoisuus on enintään 0,1 U/1 U Feibaa. Kallikreini-kiniinijärjestelmän tekijöitä on mukana hyvin pieni määrä tai ei lainkaan.

* Liuos, jossa on 1 yksikkö Feiba-valmistetta, lyhentää plasman tekijä VIII vasta-aineen aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT) 50 % puskuriarvosta (nolla-arvo).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

500 U

Feiba sisältää noin 40 mg natriumia per injektiopullo.

1 000 U

Feiba sisältää noin 80 mg natriumia per injektiopullo.

2 500 U

Feiba sisältää noin 200 mg natriumia per injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoista, vaaleaa tai vaaleanvihertävää. Liuotetun valmisteen pH on 6,5–7,3.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hemofilia A -potilaiden verenvuodon hoito, kun potilailla on vasta-aineita.

- Hemofilia B -potilaiden verenvuodon hoito, kun potilailla on vasta-aineita, jos muuta hoitoa ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).
- Muiden kuin hemofiliapotilaiden verenvuodon hoito, kun potilailla on hankinnaisia vasta-aineita hyytymistekijä VIII:lle.
- Hemofilia A -potilaiden verenvuodon ennaltaehkäisy, kun potilailla on vasta-aineita ja aiempi merkittävä verenvuoto tai joilla merkittävän verenvuodon riski on lisääntynyt.

Feiba-valmistetta voi käyttää kaikissa ikäryhmissä.

4.2 Annostus ja antotapa

Hyytymishäiriöiden hoitoon perehtynyt lääkäri aloittaa hoidon ja valvoo sitä.

Annostus

Annos ja hoidon kesto riippuvat hyytymishäiriön vaikeudesta, vuodon sijainnista ja laajuudesta ja potilaan kliinisestä tilasta.

Annos ja antoväli valitaan potilaalle yksilöllisesti, kliinisen tehon mukaisesti.

Yleisohjeena annokseksi suositellaan 50–100 U Feiba-valmistetta kehon painokiloa (kg) kohden. Vuorokausiannos ei kuitenkaan saa olla yli 200 U/kg eikä kerta-annos yli 100 U/kg ellei vuodon vakavuus vaadi ja anna aihetta suurempien annosten käyttöön. Ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Käyttökokemuksia alle 6-vuotiaille lapsille on niukasti. Aikuisten annosohjelma on mukautettava lapsen kliiniseen tilaan.

1) Spontaani verenvuoto

Nivel-, lihas- ja pehmytkudosverenvuoto

Lievässä ja kohtalaisessa verenvuodossa suositusannos on 50–75 U/kg 12 tunnin välein. Hoitoa jatketaan, kunnes kliinisen paranemisen merkit, esimerkiksi kivun lievittyminen, turvotuksen väheneminen tai nivelen liikkuvuus, ovat selvästi havaittavissa.

Runsaassa lihas- tai pehmytkudosverenvuodossa, esimerkiksi retroperitoneaalivuodossa, suositusannos on 100 U/kg 12 tunnin välein.

Limakalvoverenvuoto

Suositusannos on 50 U/kg kuuden tunnin välein. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti (näkyvät verenvuotokohdat, toistuvat hematokriittimääritykset). Jos verenvuoto ei lakkaa, annosta voidaan suurentaa annokseen 100 U/kg, mutta suurinta vuorokausiannosta 200 U/kg ei saa ylittää.

Muut vaikeat verenvuodot

Suositusannos vaikeassa verenvuodossa, esimerkiksi keskushermostoon on 100 U/kg 12 tunnin välein. Yksittäistapauksissa Feiba-valmistetta voidaan antaa kuuden tunnin välein, kunnes potilaan kliininen tila on selvästi parantunut. (Suurinta vuorokausiannosta 200 U/kg ei saa ylittää!)

2) Leikkaukset

Leikkauksissa aloitusannos 100 U/kg voidaan antaa ennen leikkausta ja lisäannos 50–100 U/kg 6–12 tunnin jälkeen. Leikkauksen jälkeisenä ylläpitoannoksena voidaan antaa 50–100 U/kg 6–12 tunnin välein. Annos, annostiheys ja leikkausta edeltävän sekä sen jälkeen annettavan hoidon kesto määräytyy leikkaustoimenpiteen, potilaan yleistilan ja kliinisen tehon mukaan yksilöllisesti. (Suurinta vuorokausiannosta 200 U/kg ei saa ylittää!)

3) Hemofilia A -potilaiden verenvuodon ennaltaehkäisy, kun potilailla on vasta-aineita

Verenvuodon ennaltaehkäisy potilaille, joilla on korkea inhibiittori titteri ja toistuvia vuotoja ja joiden ITI (immune tolerance induction; immuunivasteen siedätys) on epäonnistunut tai sitä ei voida harkita:

Suositellaan 70–100 U/kg annosta joka toinen päivä. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa 100 U/kg annettavaksi joka päivä tai annosta voidaan asteittain vähentää.

Verenvuodon ennaltaehkäisy potilaille, joilla on korkea inhibiittori titteri ja joilla on ITI (immune tolerance induction; immuunivasteen siedätys) käynnissä:

Feiba-valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti hyytymistekijä VIII -valmisteiden kanssa, annoksella 50–100 U/kg, kaksi kertaa vuorokaudessa, kunnes hyytymistekijä VIII -inhibiittori titterit ovat alle 2 B.U.*

* 1 Bethesda Unit eli Bethesda-yksikkö: se määrä vasta-ainetta, joka estää 50-prosenttisesti hyytymistekijä VIII aktiivisuuden kahden tunnin inkubaation 37 °C:ssa aikana.

4) Feiba-valmisteen käyttö erityis potilasryhmille

Lisätietoa hemofilia B -potilaista, joilla on tekijän IX vasta-aineita, ks. kohta 5.1.

Feiba-valmistetta käytettiin myös tekijä VIII -tiivasteen kanssa pitkäkestoiseen hoitoon tekijä VIII vasta-aineiden eliminoimiseksi kokonaan ja pysyvästi.

Seuranta

Verihiutaleiden määrittäminen suositellaan tehtäväksi, jos valmisteelle ei saada riittävää vastetta. Hoito tehoaa vain, kun toiminnallisesti intakteja verihiutaleita on riittävästi.

Vaikutusmekanismin monimutkaisuuden vuoksi ei ole saatavilla suoraa vaikuttavien aineiden seurantamenetelmää. Hyytymiskokeiden tulokset, kuten kokoveren hyytymisaika (WBCT), tromboelastogrammi (TEG, r-arvo) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT), osoittavat yleensä vain vähäistä laskua eivätkä välttämättä korreloi kliinisen tehon kanssa. Tästä syystä näistä kokeista ei juuri ole hyötyä Feiba-hoidon seurannassa. Ks. kohta 4.4.

Antotapa

Valmiste on saatettava käyttökuntoon kohdan 6.6 ohjeiden mukaisesti ja annettava hitaana infuusiona laskimoon. Feiba on infusoitava infuusionopeudella 2 U/kg minuutissa. Jos potilas on sietänyt hyvin infuusionopeutta 2 U/kg minuutissa, infuusionopeutta voidaan suurentaa seuraavissa infuusioissa enintään nopeuteen 10 U/kg minuutissa. Ks. kohta 5.1.

4.3 Vasta-aiheet

Feiba-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tilanteissa, jos terapeuttisia vaihtoehtoja Feiba-valmisteen käyttöön on olemassa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- fibriinuhukkoireyhtymä (DIC)
- akuutti verisuonitukos tai veritulppa, myös sydäninfarkti.

Ks. kohta 4.4.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

VAROITUKSET

Yliherkkyysoireet

Feiba voi aiheuttaa allergistyyppisiä yliherkkyysoireita, kuten nokkosihottumaa, turvotusta (angioödeemia), maha-suolikanavan oireita, bronkospasmeja ja matalaa verenpainetta. Reaktiot voivat olla vaikeita, ja ne voivat olla systeemisiä (esim. anafylaksia, jossa nokkosihottumaa, turvotusta, bronkospasmeja ja verenkiertosokki). Muita infuusion aiheuttamia reaktioita on raportoitu, kuten vilunväristyksiä, kuumetta ja korkeaa verenpainetta.

Potilaille on kerrottava yliherkkyysoireiden varhaisista merkeistä, kuten punoituksesta, ihottumasta, nokkosihottumasta, kutinasta, hengitysvaikeuksista/hengenahdistuksesta, rinnan kiristyksestä, yleisestä huonovointisuudesta, huimauksesta ja verenpaineen laskusta sekä allergisesta sokista.

Infuusio-/yliherkkyysoireiden ensioireiden ilmaantuessa on Feiba-valmisteen anto lopetettava ja tarvittaessa aloitettava hoito.

Harkittaessa uudestaan Feiba-hoitoa potilaille, joilla on todettu tai epäillään yliherkkyyttä valmisteelle, on erittäin huolella punnittava uudelleenkäytöstä saatavaa odotettavaa etua ja mahdollisesti aiheutuvaa riskiä. Tässä on huomioitava tiedetty tai epäilty potilaan yliherkkyysoireyksi (allerginen tai muu), mahdolliset lääke- ja estohoito tai vaihtoehtoiset lääkehoidot.

Tromboottiset ja tromboemboliset tapahtumat

Tromboottisia ja tromboembolisia tapahtumia, myös fibriininhukkaoireyhtymä (DIC), laskimotukos, keuhkotukos, sydäninfarkti ja halvaus, on ilmennyt Feiba-hoidon aikana.

Jotkut tapauksista ilmenivät käytettäessä 200 U/kg/vrk ylittäviä annoksia tai potilailla, joilla oli muita tromboembolisten komplikaatioiden riskitekijöitä (mukaan lukien fibriininhukkaoireyhtymä [DIC], edennyt ateroskleroosi, murskavamma tai verenmyrkytys). Samanaikainen hoito rekombinantti hyytymistekijä VIIa:lla voi suurentaa tromboembolisten tapahtumien riskiä. Tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien riski voi olla suurempi, kun käytetään suuria Feiba-annoksia. Tällaisten riskitekijöiden mahdollisuutta on aina harkittava, kun potilaalla on synnynnäinen tai hankinnainen hemofilia.

Feiba-valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joilla on suurentunut tromboembolisten komplikaatioiden riski, ja ainoastaan, kun muuta hoitovaihtoehtoa ei ole. Näitä ovat mm. potilaat, joilla on sepelvaltimotauti, maksasairaus, fibriininhukkaoireyhtymä (DIC) tai valtimo- tai laskimotukos, jotka ovat olleet pitkään liikkumatta leikkauksen jälkeen tai jotka ovat iäkkäitä tai vastasyntyneitä.

Feiba-valmistetta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu tromboottista mikroangiopatiaa (TMA). TMA-tapauksia ilmoitettiin yhdessä emisitsumabin kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat Feiba-valmistetta osana läpäisyvuodon hoito-ohjelmaa (ks. emisitsumabin Euroopan julkisen arviointilausunnon [EPAR] klininen pohdinta; ks. myös *Oldenburg et al. Efficacy and Safety of Emicizumab in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:809-818*). Feiba-valmisteen turvallisuutta ja tehoa emisitsumabilla saavien potilaiden läpäisyvuodon hoidossa ei ole osoitettu. Siksi Feiba-hoidon hyödyt ja riskit emisitsumabille altistetuille potilaille on arvioitava ja lääkärien on tarkkailtava potilaita tiiviisti (ks. myös kohta 4.5).

Mikäli havaitaan merkkejä tai oireita tromboottisista tai tromboembolisista tapahtumista, infuusio on lopetettava välittömästi ja asianmukaisiin diagnostisiin toimiin ja hoitotoimiin ryhdyttävä.

Vuorokausiannos ei saa olla yli 200 U/kg eikä kerta-annos yli 100 U/kg ellei verenvuodon vakavuus vaadi ja anna aihetta suurempien annosten käyttöön.

Kun valmistetta käytetään verenvuodon tyrehtyttämiseen, sitä on annettava vain niin kauan, kuin on ehdottomasti tarpeen hoitotavoitteen saavuttamiseksi.

Hoidon seuranta

Kerta-annosta 100 U/kg ja vuorokausiannosta 200 U/kg ei saa ylittää. Potilaita, jotka saavat enemmän kuin 100 U/kg, on tarkkailtava erityisesti mahdollisten fibriinihukkaoireyhtymän ja/tai akuutin sepelvaltimoiskemian sekä muiden tromboottisten tai tromboembolisten tapahtumien oireiden kehittymisen varalta. Feiba-valmistetta on käytettävä suurina annoksina vain niin kauan kuin on ehdottoman välttämätöntä verenvuodon tyrehtyttämiseksi.

Jos potilaalla esiintyy huomattavia verenpaineen tai syketiheyden kliinisiä muutoksia, hengitysvaikeutta, rintakipua ja yskää, infuusio on heti lopetettava ja aloitettava asianmukaiset diagnostiset ja hoitotoimenpiteet. Fibriinihukkaan viittaavia merkittäviä laboratoriotuloksia ovat fibrinogeenin ja verihutaleiden määrän lasku ja/tai fibriinin/fibrinogeenin hajoamistuotteet (FDP). Muita merkkejä fibriinihukkaoireyhtymästä ovat huomattavasti pidentynyt trombiiniaika, protrombiiniaika tai APTT. Feiba-valmistetta saavilla potilailla, joilla on hemofilia ja joilla on vasta-aineita tai hankinnaisia hyytymistekijöiden F VIII, F IX tai F XI vasta-aineita, voi perussairaus pidentää aPTT:tä.

Feiba-valmistetta saavilla potilailla, joilla on hemofilia ja vasta-aineita tai hyytymistekijöiden vasta-aineita, voi olla samanaikaisesti sekä suurentunut verenvuototaipumus että suurentunut tromboosiriski.

Laboratoriokokeet ja kliininen tehokkuus

In vitro -kokeet, joilla mitataan valmisteen tehoa, esimerkiksi aPTT, kokoveren hyytymisaika (WBCT) ja tromboelastogrammi (TEG), eivät välttämättä korreloi kliinisen kuvan kanssa. Sen vuoksi yritykset normalisoida näitä arvoja Feiba-annosta suurentamalla eivät aina onnistu, eikä niitä missään tapauksessa suositella, koska yliannostukseen liittyy fibriinihukkaoireyhtymän riski.

Verihutalemäärän merkitys

Jos vaste Feiba-hoitoon on riittämätön tai heikkenee, on suositeltavaa määrittää veren verihutalepitoisuus, koska hoidon tehoamisen edellytyksenä on, että toiminnallisesti intakteja verihutaleita on riittävästi.

VAROTOIMET

Tromboottiset ja tromboemboliset komplikaatiot

Seuraavissa tilanteissa Feiba-valmistetta pitää käyttää vain, jos asianmukaisilla veren hyytymistekijäkonsentraateilla ei ole odotettavissa vastetta hoitoon, esimerkiksi jos on korkea inhibiittori titteri ja hengenvaarallinen verenvuoto tai vuotoriski (esim. vamman tai leikkauksen jälkeinen):

- Fibriinihukkaoireyhtymä (DIC): Laboratoriokokeet ja/tai kliiniset oireet.
- Maksavaurio: Aktivoituneen hyytymistekijän hidastuneen puhdistuman vuoksi maksan heikentynyttä toimintaa sairastavilla potilailla on suurempi DIC:n kehittymisen riski.
- Sepelvaltimotauti, akuutti tromboosi ja/tai embolia.

Potilaita, jotka saavat Feiba-valmistetta, on tarkkailtava mahdollisten fibriinihukkaoireyhtymän, akuutin sepelvaltimoiskemian sekä muiden tromboottisten tai tromboembolisten tapahtumien

merkkien ja oireiden toteamiseksi. Mikäli havaitaan merkkejä tai oireita tromboottisista tai tromboembolisista tapahtumista, infuusio on lopetettava välittömästi ja asianmukaisiin diagnostisiin toimiin ja hoitotoimiin ryhdyttävä.

Vaihteleva vaste ohittaviin aineisiin

Potilaille ominaisista tekijöistä johtuen potilaiden vaste hoitoon voi vaihdella. Vuototilanteessa jollakin valmisteella ei saada riittävää vastetta, kun taas jokin toinen valmiste voi saada aikaan vasteen. Siksi toisen valmisteen käyttöä voidaan harkita, jos odotettua hoitovastetta ei saada.

Anamnestiset vasteet

Feiba-hoito voi aluksi aiheuttaa potilaille, joilla on vasta-aineita, vasta-aineiden anamnestista lisääntymistä. Jatkettaessa Feiba-hoitoa voivat vasta-aineet ajan myötä vähentyä. Kliiniset tiedot ja julkaisut viittaavat siihen, ettei Feiba-valmisteen teho heikkenee.

Vaikutus laboratorionkokeisiin

Suurten Feiba-annosten annon jälkeen, passiivisesti siirtyvien hepatiitti B -viruksen pinta-antigeenien (HBsAb) vasta-aineiden tilapäinen lisääntyminen voi johtaa positiivisten serologisten tulosten harhaanjohtavaan tulkintaan.

Feiba sisältää veriryhmäjärjestelmän isoagglutiniineja (anti-A ja anti-B). Vasta-aineiden passiivinen siirtyminen punasolujen antigeeneihin (esim. A, B, D) saattaa vaikuttaa häiritsevästi joihinkin punasoluvasta-aineiden serologisiin kokeisiin, kuten antiglobuliinikokeeseen (Coombsin koe).

Pediatriset potilaat

Tapausraporttien ja kliinistä tutkimuksista saadun vähäisen tiedon mukaan valmistetta voidaan käyttää alle 6-vuotiaille. Aikuisten annosohjelma on mukautettava lapsen kliiniseen tilaan.

Iäkkäät potilaat

Feiba-valmisteen käytöstä iäkkäille potilaille on vain rajoitetusti kliinistä tietoa.

Hemofilia B -potilaiden verenvuodon ennaltaehkäisy, kun potilailla on vasta-aineita

Sairauden harvinaisuuden vuoksi kliinisiä tutkimustuloksia valmisteen käytöstä verenvuotojen ennaltaehkäisyyn hemofilia B -potilaille on saatavilla rajoitetusti (kirjallisuudessa tapausraportteja n = 4 ja kliinisiä tietoja ennaltaehkäisy tutkimuksesta n = 1).

Tartunnanaiheuttajien siirtyminen

Kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä, käytetään infektioiden ehkäisyyn vakiomenetelmiä. Luovuttajat valitaan tarkoin, ja yksittäisistä luovutuseristä ja plasmapooleista seulotaan infektioiden erityiset merkkiaineet ja valmistuksessa käytetään tehokkaita virusten inaktivointi-/poistomenetelmiä. Varotoimista huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei voida täydellisesti sulkea pois taudinaiheuttajien siirtymisen mahdollisuutta. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia sekä muita taudinaiheuttajia.

Suoritettuja toimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia kuten HIV-, HBV- ja HCV-viruksia sekä vaipatonta HAV-virusta vastaan. Nämä menetelmät tehoavat vain vähän vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirukseen B19. Parvovirus B19 infektiota voi olla vakava raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) tai potilaille, joilla on immuunipuutos tai lisääntynyt punasolujen muodostus (esim. hemolyttinen anemia).

Kun ihmisen plasmasta valmistettua lääkevalmistetta, kuten Feiba-valmistetta, annetaan säännöllisesti/toistuvasti, on harkittava asianmukaisia rokotuksia (hepatiitti A ja B).

Natrium

500 U

Feiba sisältää noin 40 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

1 000 U

Feiba sisältää noin 80 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

2 500 U

Feiba sisältää noin 200 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 10 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Feiba-valmisteen ja rekombinantin faktori VIIa -konsentraatin, antifibrinolyyttien tai emisitsumabin samanaikaisesta tai peräkkäisestä käytöstä ei ole tehty riittävästi kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia.

Tromboembolisten tapahtumien mahdollisuus on otettava huomioon, jos antifibrinolyyttejä, kuten traneksaamihappoa tai aminokapronihappoa, ja Feiba-valmistetta annetaan samanaikaisesti. Feiba-valmisteen ja antifibrinolyyttien antamisen välissä tulee olla noin 6–12 tunnin väli.

Samanaikaisella rF VIIa -konsentraatin käytöllä on *in vitro* -datan ja kliinisten havaintojen perusteella mahdollisia yhteisvaikutuksia (esim. tromboembolinen haittavaikutus on mahdollinen).

Kliininen kokemus emisitsumabia koskeneesta kliinisestä tutkimuksesta viittaa mahdolliseen lääkeyhteisvaikutukseen emisitsumabin kanssa, silloin kun Feiba-valmistetta käytettiin hoito-ohjelman osana läpäisyvuodossa. Yhteisvaikutus voi johtaa tromboembolisiin tapahtumiin ja tromboottiseen mikroangiopatiaan (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Feiba-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä tietoja. Lääkärin pitää arvioida huolellisesti mahdolliset riskit ja määrätä Feiba-valmistetta vain, jos se on selvästi tarpeen ottaen huomioon, että raskauden aikana ja synnytyksen jälkeisenä aikana tromboembolisten tapahtumien riski on suurentunut ja että useisiin raskauden aikaisiin komplikaatioihin liittyy kohonnut DIC:n kehittymisen riski.

Imetys

Feiba-valmisteen käytöstä imettäville naisille ei ole olemassa riittäviä tietoja. Lääkärin pitää arvioida huolellisesti mahdolliset riskit ja määrätä Feiba-valmistetta vain, jos se on selvästi tarpeen ottaen huomioon, että raskauden aikana ja synnytyksen jälkeisenä aikana tromboembolisten tapahtumien riski on suurentunut ja että useisiin raskauden aikaisiin komplikaatioihin liittyy kohonnut DIC:n kehittymisen riski.

Hedelmällisyys

Lisääntymiseen liittyviä eläinkokeita ei ole tehty Feiba-valmisteella, eikä Feiba-valmisteen vaikutusta lisääntymiseen ole osoitettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Ks. kohta 4.4 koskien parvovirus B19 infektiota.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Feiba-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Feiba voi aiheuttaa allergiatyypisiä yliherkkyysoireita, kuten nokkosihottumaa, turvotusta (angioödeemaa), maha-suolikanavan oireita, bronkospasmeja ja matalaa verenpainetta. Reaktiot voivat olla vaikeita, ja ne voivat olla systeemisiä (esim. anafylaksia, jossa nokkosihottumaa, turvotusta, bronkospasmeja ja verenkiertosokki). Ks. myös kohta 4.4 Yliherkkyysoireet.

Tässä kappaleessa luetellut haittavaikutukset on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa sekä Feiba-valmistetta koskeissa tutkimuksissa, jossa valmistetta käytettiin verenvuotoepisodien hoitoon lapsille ja aikuisille, joilla oli hemofilia A tai B sekä tekijöiden VIII tai IX vasta-aineita. Yhteen tutkimukseen otettiin myös hemofiliapotilaita, joilla oli tekijän VIII vasta-aineita (2 potilasta 49:stä): Tietoihin on lisätty haittavaikutukset kolmannesta tutkimuksesta, jossa verrattiin ennaltaehkäisyä tarveperusteiseen hoitoon.

Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti:

hyvin yleinen	≥ 1/10
yleinen	≥ 1/100, < 1/10
melko harvinainen	≥ 1/1 000, < 1/100
harvinainen	≥ 1/10 000, < 1/1 000
hyvin harvinainen	< 1/10 000
tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Suosittelu MedDRA-termi (versio 17.0)	Esiintymistiheys*
Veri ja imukudos	Fibriinihukkaoireyhtymä (DIC) Inhibiittori titterin suureneminen (anamnestinen vaste) ^a	Tuntematon Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys ^c Nokkosihottuma Anafylaktinen reaktio	Yleinen Tuntematon Tuntematon
Hermosto	Parestesia Hypestesia Tromboottinen tapahtuma Embolinen tapahtuma Päänsärky ^c Uneliaisuus Huimaus ^b Makuhäiriö	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Yleinen Tuntematon Yleinen Tuntematon
Sydän	Sydäninfarkti Sydämen tiheälyöntisyys	Tuntematon Tuntematon
Verisuonisto	Tromboosi Laskimotromboosi Valtimotromboosi Embolia (tromboemboliset komplikaatiot) Hypotensio ^c Hypertensio Punastelu	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Yleinen Tuntematon Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoembolia Bronkospasmi Hengityksen vinkuminen Yskä Hengenahdistus	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon

Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Suositteltu MedDRA-termi (versio 17.0)	Esiintymistiheys*
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Ripuli Epämukavuuden tunne vatsassa Pahoinvointi	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	Tunnottomuus kasvoissa Angioödeema Nokkosihottuma Kutina Ihottuma ^c	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan kipu Huonovointisuus Kuumotus Vilunväristykset Kuume Rintakipu Epämukava tunne rinnassa	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Tutkimukset	Verenpaineen lasku Positiivinen hepatiitti B -pinta-antigeeni ^c Fibriinin D-dimeeripitoisuuden suureneminen	Tuntematon Yleinen Tuntematon

* Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei voi arvioida tarkasti saatavissa olevista tiedoista.

^a Inhibiittorititterin (anamnestisen vasteen) nousu [ei MedDRA-termi] tarkoittaa aiemman inhibiittorititterin nousua, joka ilmenee Feiba-valmisteen antamisen jälkeen. Ks. kohta 4.4.

^b Haittavaikutus ilmoitettu alkuperäisessä tutkimuksessa ja ennaltaehkäisy tutkimuksessa. Ilmoitettu esiintyvyys on vain ennaltaehkäisy tutkimuksesta.

^c Haittavaikutus ilmoitettu ennaltaehkäisy tutkimuksessa. Ilmoitettu esiintymistiheys on ennaltaehkäisy tutkimuksesta.

Luokkavaikutukset

Plasmasta valmistettujen lääkkeiden muita yliherkkyysoireita ovat letargia ja levottomuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien (kuten DIC:n, sydänlihaskivon, laskimotromboosin ja keuhkoembolian) riski voi suurentua käytettäessä suuria Feiba-annoksia. Jotkut ilmoitetuista tromboemboliatapauksista ilmenivät käytettäessä 200 U/kg/vrk ylittäviä annoksia tai potilailla, joilla oli muita tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä. Mikäli havaitaan merkkejä tai oireita tromboottisista tai tromboembolisista tapahtumista, infuusio on lopetettava välittömästi ja asianmukaisiin diagnostisiin toimiin ja hoitotoimiin ryhdyttävä. Ks. kohta 4.4.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hemostaatit, hyytymistekijä VIII:n vasta-aineen ohittava aine, ATC koodi: B02BD03.

Vaikka Feiba kehitettiin 1970-luvun alussa ja sen hyytymistekijä VIII:n vasta-aineen ohittava ominaisuus osoitettiin sekä *in vitro* että *in vivo*, sen vaikutustapa on vielä tieteellisen keskustelun kohde. Aktiiviteettianalyysien perusteella Feiba koostuu protrombiinikompleksin tsylogeeneista, jotka ovat sekä prokoagulaatiivisia (protrombiini F VII, F IX, F X) ja antikoagulanttisia (proteiini C) ja joita on suhteellisen samoina määrinä kuin Feiba-valmisteen sattumanvarainen vahvuusyksikkö, mutta sen prokoagulanttientsyymien määrä on suhteellisen matala. Feiba sisältää siis protrombiinikompleksitekijöiden proentsyymejä, mutta vain hyvin pieniä määriä niiden aktivaatiotuotteita, joista F VII:ta on eniten. [Turecek PL and Schwarz HP. Chapter 4: Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, in *Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use*, eds. Joseph Bertolini, Neil Goss, John Curling, Wiley 2013, ISBN: 978-0-470-92431-0].

Tämänhetkinen tieteellinen tutkimus viittaa siihen, että Feiba-valmisteen vaikutustavassa aktivoitunut protrombiinikompleksin spesifisillä komponenteilla, protrombiini (F II) ja aktivoitu tekijä X (F Xa), on merkitystä. [Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. *Factor Xa and Prothrombin: Mechanism of Action of Feiba*. *Vox Sang*. 77: 72-79, 1999].

Feiba kontrolloi verenvuotoa indusoimalla ja edistämällä trombiinin generointia prosessissa, jossa protrombinaasikompleksin muodostuminen on äärimmäisen tärkeää. Lukuisissa biokemiallisissa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa on osoitettu, että F Xa:lla ja protrombiinilla on erittäin tärkeä rooli Feiba-valmisteen aktiivisuudessa. Protrombinaasikompleksin on osoitettu olevan Feiba-valmisteen merkittävä vaikutuspaikka. Protrombiinin ja F Xa:n lisäksi Feiba sisältää muita protrombiinikompleksin proteiineja, jotka voivat myös edistää hemofiliapotilaiden hemostaasia, kun potilaalla on vasta-aineita.

Hemofilia B -potilaiden hoito, kun potilailla on vasta-aineita

Kokemukset hemofilia B -potilaista, joilla on vasta-aineita hyytymistekijä IX:lle, ovat rajoitettuja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Viittä hemofilia B -potilasta, joilla oli vasta-aineita, hoidettiin Feiba-valmisteella kliinisissä tutkimuksissa joko tarpeen mukaan, ennaltaehkäisevästi tai leikkaustoimenpiteitä varten:

Prospektiivisessa, avoimessa, satunnaistetussa, rinnakkaisessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui hemofilia A- ja B-potilaita, joilla oli pysyvästi korkeat inhibiittori titterit (090701, PROOF), 36 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 12 kuukautta \pm 14 päivää profylaktista hoitoa tai tarveperusteista hoitoa. Profylaksiaryhmän 17 potilasta sai 85 ± 15 U/kg Feiba-valmistetta joka toinen päivä ja tarveperusteisen ryhmän 19 potilasta sai yksilöllistä lääkärin määrittämää hoitoa. Kahta hemofilia B -potilasta, joilla oli vasta-aineita, hoidettiin tarveperusteisessa ryhmässä ja yhtä hemofilia B -potilasta ennaltaehkäisyryhmässä. Kaikentyyppisten verenvuotoepisodien vuotuisen verenvuotojen määrän (ABR) mediaani (7,9) profylaksiaryhmän potilailla oli pienempi kuin tarveperusteisen ryhmän potilaiden (28,7), mikä tarkoittaa 72,5 %:n laskua vuotuisen verenvuotojen määrän mediaanissa hoitoryhmien välillä.

Toisessa valmistuneessa prospektiivisessä ei-interventionaalisessa Feiba-valmisteen perioperatiivisen käytön seuranta tutkimuksessa (PASS-INT-003, SURF) tehtiin yhteensä 34 leikkaustoimenpidettä 23 potilaalle. Suurin osa potilaista (18) oli synnynnäistä hemofilia A -tautimuotoa sairastavia, joilla oli vasta-aineita, kaksi potilasta oli hemofilia B -potilaita, joilla oli vasta-aineita, ja kolme potilasta sairasti hankinnaista hemofilia A -tautimuotoa ja heillä oli estäjiä. Feiba-hoidon kesto oli 1–28 päivää. Keskiarvo oli 9 päivää ja mediaani 8 päivää. Keskimääräinen kumulatiivinen annos oli 88 347 U ja mediaaniannos oli 59 000 U. Vasta-aineita kehittäneiden hemofilia B -potilaiden pisin Feiba-hoito oli 21 päivää ja käytetty enimmäisannos oli 7 324 U. Lisäksi on 36 tapausraporttia, joissa Feiba-

valmistetta käytettiin verenvuotoepisodien hoitoon ja ennaltaehkäisyyn hemofilia B -potilaille, joilla oli vasta-aineita hyytymistekijä IX:lle (24 vasta-aineita kehittänyttä hemofilia B -potilasta hoidettiin tarveperusteisesti, neljää vasta-aineita kehittänyttä hemofilia B -potilasta hoidettiin profylaktisesti ja kahdeksaa vasta-aineita kehittänyttä hemofilia B -potilasta hoidettiin leikkaustoimenpiteiden vuoksi).

Feiba-valmisteen siedettävyyttä ja turvallisuutta tutkittiin prospektiivisessä, avoimessa, satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (091501) hemofiliaa sairastavilla potilailla, joilla oli vasta-aineita. Tutkimuksessa käytettiin tavanomaisella tai 50 % pienemmällä tilavuudella käyttökuntoon saatettua Feiba-valmistetta ja nopeampaa infuusionopeutta. Hoitoa sai 33 potilasta, ja 28 potilasta suoritti tutkimuksen loppuun. Tutkimuksessa Feiba saatettiin käyttökuntoon 50 % pienemmällä tilavuudella (pitoisuus 100 U/ml) ja annettiin infuusiona laskimoon infuusionopeuksilla 2, 4 ja 10 U/kg/min myyntiluvan mukaisella annoksella 85 U/kg \pm 15 U/kg kaikille potilaille. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat siedettävyys ja turvallisuus 50 % pienemmällä tilavuudella (suuremmalla pitoisuudella) tavanomaisella ja suuremmalla infuusionopeudella. Tutkimus osoitti, että sekä suurempi pitoisuus (100 U/ml) että suuremmat infuusionopeudet (4 ja 10 U/kg/min) olivat hyvin siedettyjä ja että turvallisuusprofiili oli vertailukelpoinen myyntiluvan mukaisella annoksella 85 U/kg \pm 15 U/kg. Potilailla, jotka saivat tilavuudeltaan 50 % pienemmän annoksen (suurempi pitoisuus) tavanomaisella infuusionopeudella 2 U/kg/min, oli saman verran hoitoon liittyviä haittatapahtumia kuin potilailla, jotka saivat tavanomaisen tilavuuden (pitoisuus 50 U/ml) samalla infuusionopeudella. Infuusionopeudella 4 U/kg/min ei raportoitu hoitoon liittyviä haittatapahtumia. Potilailla, jotka saivat tilavuudeltaan 50 % pienemmän annoksen (100 U/ml) infuusionopeudella 10 U/kg/min, ilmeni yksi ei-vakava hoitoon liittyvä haittatapahtuma. Potilailla, jotka saivat tilavuudeltaan 50 % pienemmän annoksen (suurempi pitoisuus) suuremmilla infuusionopeuksilla 4 ja 10 U/kg/min, ei myöskään ilmennyt yhtään vakavaa hoitoon liittyvää haittatapahtumaa, yliherkkyysoireita, infuusiokohdan reaktioita, hoitoon liittyviä tromboottisia haittatapahtumia eikä yhtään lääkkeen keskeyttämiseen tai tutkimuksen lopettamiseen johtavaa hoitoon liittyvää haittatapahtumaa. Kaiken kaikkiaan tutkimuksessa havaitut hoitoon liittyvät haittatapahtumat vastasivat Feiba-valmisteen tunnettua turvallisuusprofiilia hemofiliaa sairastavilla potilailla, joilla on vasta-aineita.

Feiba-valmisteen avoimessa, kontrolloimattomassa, ei-interventionaalisessa, myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä havainnoivassa turvallisuustutkimuksessa (PASS-EU-006) Feiba-valmistetta annettiin 75 potilaalle (keski-ikä 34,8 vuotta, 70 miestä ja 5 naista). Näistä potilaista 73:lla oli hemofilia A ja vasta-aineita ja 2:lla oli hemofilia B ja vasta-aineita. Niistä 65 potilaasta, joilla oli synnynnäinen hemofilia, 63:lla oli synnynnäinen hemofilia A ja 2:lla oli synnynnäinen hemofilia B. Lähtötilanteessa Feiba-valmistetta määrättiin ennaltaehkäisevästi 43 potilaalle ja tarveperusteisena hoitona 32 potilaalle. Suurempia infuusionopeuksia (> 2 U/kg/min) käytettiin 6 pediatriisella potilaalla, joiden ikä oli 11 kuukauden ja 11 vuoden välillä, ja 5 nuorella, joiden ikä oli 13–16 vuotta. Niistä 320 infuusiosta, joiden infuusionopeus oli saatavilla 7 pediatriiselta ja 6 nuorelta potilaalta, 2 potilaalla (molemmat pediatriasia) oli 129 infuusiota infuusionopeudella > 10 U/kg/min (40,3 %), 7 potilaalla (4 pediatria ja 3 nuorta) oli 26 infuusiota infuusionopeudella > 4 ja \leq 10 U/kg/min (8,1 %), 7 potilaalla (3 pediatria ja 4 nuorta) oli 135 infuusiota infuusionopeudella > 2 ja \leq 4 U/kg/min (42,2 %) ja 3 potilaalla (1 pediatriinen ja 2 nuorta) oli 30 infuusiota infuusionopeudella \leq 2 U/kg/min (9,4 %).

Feiba-valmisteen käytöstä sellaisten potilaiden hoitoon, joilla oli hankinnaisia vasta-aineita tekijöille X, XI ja XIII, on myös yksittäisiä raportteja.

5.2 Farmakokineetiikka

Koska Feiba-valmisteen vaikutustavasta vielä keskustellaan, ei ole mahdollista määrittää tarkasti valmisteen farmakokineettisiä ominaisuuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuttien toksisuustutkimuksien perusteella hiirillä, joilta puuttui tekijä VIII, ja normaaleilla hiirillä ja rotilla, jotka saivat suurempia annoksia kuin ihmisten suurin vuorokausiannos (> 200 U/kg), voidaan

päätellä, että Feiba-valmisteen haittavaikutukset ovat pääosin hyperkoagulaation aiheuttamia ja johtuvat farmakologisista ominaisuuksista.

Toksisuustutkimukset toistuvilla annoksilla eläinkokeissa ovat käytännössä mahdottomia heterologisten proteiinien vasta-aineiden kehittymisen vuoksi.

Koska ihmisen plasmasta valmistettuja hyytymistekijöitä ei pidetä karsinogeenisinä eikä mutageenisina, kokeellisia eläintutkimuksia varsinkaan heterologisilla lajeilla ei pidetä tarpeellisina.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine: Natriumkloridi
Natriumsitraatti

Liutin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta liuotinta, joka mainitaan kohdassa 6.6.

Kuten kaikkien hyytymistekijävalmisteiden kohdalla, lääkevalmisteen teho ja siedettävyys voivat heikentyä, jos siihen sekoitetaan muita lääkevalmisteita. On suositeltavaa huuhdella laskimoyhteys sopivalla liuksella, kuten isotonisella keittosuolaliuksella, ennen Feiba-valmisteen antoa ja sen jälkeen.

Tietyt injektio-/infuusiovälineet voivat adsorboida sisäpinnalleen ihmisen plasmasta valmistettuja hyytymistekijöitä. Jos näin käy, hoito voi epäonnistua. Tämän vuoksi vain hyväksytyjä muovisia infuusiolaitteita saa käyttää Feiba-valmisteen antoon.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 3 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa). Mikrobiologisista syistä valmiste olisi käytettävä heti, ellei sekoitusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä (kontrolloidut ja hyväksytyt aseptiset olosuhteet). Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttövalmista valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna. Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kuiva-aine on pintakäsitellyssä, värittömästä lasista valmistetuissa injektiopulloissa (hydrolyyttinen tyyppi I 500 yksikön ja 2 500 yksikön valmisteessa, hydrolyyttinen tyyppi II 1 000 yksikön valmisteessa). Liutin on pintakäsitellyssä, värittömästä lasista valmistetuissa injektiopulloissa (hydrolyyttinen tyyppi I 5 ml, 10 ml ja 25 ml:n pullossa. Injektiopullot on suljettu butyylikumista valmistetuilla tulpilla.

Feiba 100 U/ml on saatavilla seuraavissa pakkausko'issa:

- 1 x 500 U
- 1 x 1 000 U
- 1 x 2 500 U

500 yksikön/1 000 yksikön/2 500 yksikön pakkaus sisältää

- 1 injektiopullo, jossa on 500 U/1 000 U/2 500 U Feiba-infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten
- 1 injektiopullo, jossa on 5 ml/10 ml/25 ml injektionesteisiin käytettävää vettä
- 1 BAXJECT II Hi-Flow
- 1 kertakäyttöinen ruisku
- 1 perhosneula, jossa on sulkija

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Feiba-valmiste tulee saattaa käyttökuntoon juuri ennen sen antamista. Liuos on käytettävä heti (koska valmisteessa ei ole säilöntäaineita).

Pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kaikki aine on liennut. Varmista, että Feiba on kokonaan liennut. Muuten laitteen suodatimen läpi siirtyy vähemmän Feiba-yksiköitä.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos on tarkastettava silmämääräisesti ylimääräisten hiukkasten ja värjäytymisen varalta ennen antoa. Ei saa käyttää, jos liuos on samea tai siinä on saostumia.

Avoimia injektiopulloja ei saa käyttää uudelleen.

Älä käytä valmistetta, jos steriilisuoja tai pakkaus on vaurioitunut tai haurastunut.

Käytä käyttövalmiiksi saattamisessa vain pakkauksessa olevaa injektionesteisiin käytettävää vettä ja sekoituslaitetta. Jos käyttökuntoon saattamisessa käytetään muita kuin mukana tulevia laitteita, on käytettävä riittävää suodatinta, jonka huokoskoko on vähintään 149 µm.

Älä säilytä kylmässä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Feiba-valmisteen käyttökuntoon saattamisen jälkeen injektio tai infuusio on aloitettava välittömästi ja se on saatettava päätökseen kolmen tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

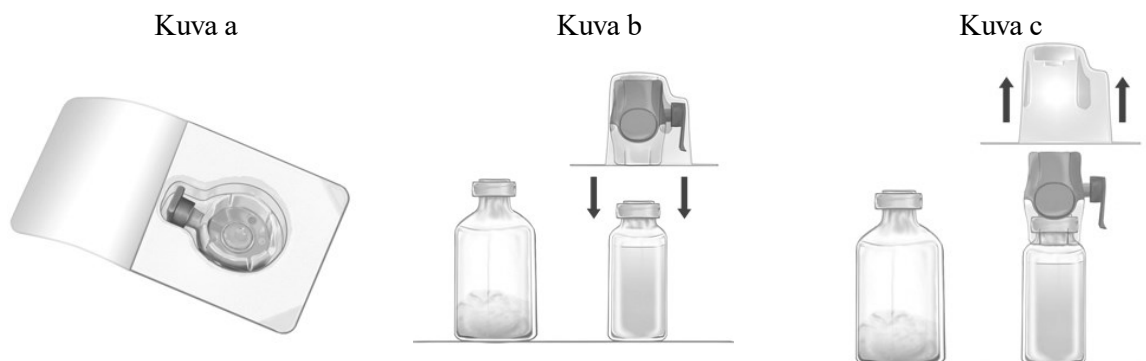
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Infuusiokuiva-aineen, liuosta varten, ja käyttövalmiiksi saattaminen käytettäessä BAXJECT II Hi-Flow -laitetta:

1. Anna avaamattoman liuotininjektiopullon (injectionesteisiin käytettävä vesi) lämmetä huoneenlämpöiseksi (15–25 °C) esimerkiksi käyttäen tarvittaessa vesihaudetta usean minuutin ajan (enintään 37 °C).
2. Poista kuiva-aineinjektiopullon ja liuotininjektiopullon suojakorkit ja desinfioi molempien injektiopullojen kumitulpat. Aseta injektiopullot tasaiselle alustalle.
3. Avaa BAXJECT II Hi-Flow -laitteen pakkaus vetämällä repäisykansi pois ilman koskematta pakkauksen sisältöön (Kuva a). Älä vielä poista siirtolaitetta pakkauksesta.
4. Käännä pakkaus ylösalaisin ja työnnä läpinäkyvä muovikanyyli liuotininjektiopullon kumitulpan läpi (Kuva b). Poista nyt BAXJECT II Hi-Flow -laite pakkauksesta (Kuva c). Älä poista sinistä suojakorkkia BAXJECT II Hi-Flow -laitteesta.
5. Kun BAXJECT II Hi-Flow on liitetty liuotininjektiopulloon, käännä järjestelmä ylösalaisin siten, että liuotininjektiopullo on laitteen päällä. Paina BAXJECT II Hi-Flow -laitteen violetti

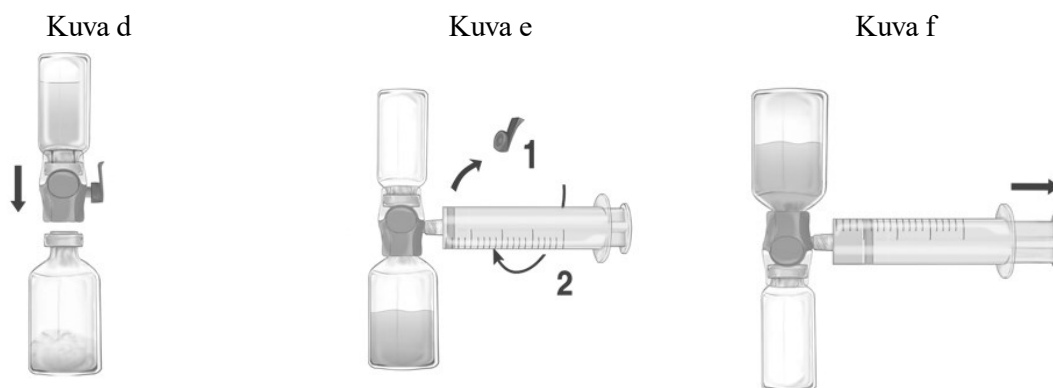
muovikärki Feiba-valmisteen kuiva-aineinjektiopullon kumitulpan läpi. Liuotin siirtyy tyhjiön vaikutuksesta Feiba-pulloon (Kuva d).

6. Pyöritä, mutta älä ravista, koko järjestelmää varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut. Varmista, että kuiva-aine on täysin liennut, muutoin vaikuttavaa ainetta voi jäädä suodattimeen.



Infuusio

- 1) Poista sininen suojakorkki BAXJECT II Hi-Flow -laitteesta. Liitä ruisku tiukasti BAXJECT II Hi-Flow -laitteeseen. ÄLÄ VEDÄ ILMAA RUISKUUN. (Kuva e) Jotta ruiskun ja BAXJECT II Hi-Flow -laitteen välinen liitos on tiivis, luer lock -ruiskun käyttö on erittäin suositeltavaa (käännä ruiskua myötäpäivään loppuasentoon asti).
- 2) Käännä järjestelmä niin, että liuotettu valmiste on ylimpänä. Vedä liuennutta valmistetta ruiskuun vetämällä mäntää taaksepäin HITAASTI ja varmista, että BAXJECT II Hi-Flow -laitteen ja ruiskun välinen liitos säilyy tiiviinä kokotoimenpiteen ajan (Kuva f).
- 3) Irrota ruisku.
- 4) Jos valmiste vaahtoa ruiskussa, odota vaahdon häviämistä. Anna liuos hitaasti laskimoon mukana tulevilla infuusiosetillä.



Infuusionopeutta 10 U/kg minuutissa ei saa ylittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1220 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

42365

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Feiba 100 U/ml pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: Faktor VIII Inhibitor bypassing activity

1 ml innehåller 100 U* faktor VIII inhibitor bypassing activity.

Feiba 100 U/ml finns i tre olika förpackningsformer:

- Förpackningen med 500 U Feiba innehåller 500 enheter faktor VIII inhibitor bypassing activity i 200–600 mg humant plasmaprotein.
- Förpackningen med 1 000 U Feiba innehåller 1 000 enheter faktor VIII inhibitor bypassing activity i 400–1 200 mg humant plasmaprotein.
- Förpackningen med 2 500 U Feiba innehåller 2 500 enheter faktor VIII inhibitor bypassing activity i 1 000–3 000 mg humant plasmaprotein.

Feiba innehåller också faktorerna II, IX och X, huvudsakligen i icke-aktiverad form, samt aktiverad faktor VII. Faktor VIII koagulationsantigen (F VIII C:Ag) finns närvarande i en koncentration på upp till 0,1 U/1 U Feiba. Faktorerna i kallikreinkininsystemet är endast närvarande i spårbara mängder, om över huvud taget.

* Den mängd lösning som innehåller 1 enhet Feiba förkortar den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) i plasma med 50 % av buffertvärdet (blankvärde).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

500 U

Feiba innehåller cirka 40 mg natrium per injektionsflaska.

1 000 U

Feiba innehåller cirka 80 mg natrium per injektionsflaska.

2 500 U

Feiba innehåller cirka 200 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt, ljusst eller blekgrönt. Den bruksfärdiga lösningens pH-värde är mellan 6,5 och 7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av blödning hos hemofili A-patienter med inhiberande antikroppar.

- Behandling av blödning hos hemofili B-patienter med inhiberande antikroppar, om ingen annan behandling finns tillgänglig (se avsnitt 5.1).
- Behandling av blödning hos icke-hemofilipatienter med förvärvade antikroppar mot faktor VIII.
- Profylaxbehandling hos hemofili A-patienter med inhiberande antikroppar och som tidigare har upplevt en större blödning eller löper betydande risk för en större blödning.

Feiba kan användas av alla åldersgrupper.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av koagulationssjukdomar.

Dosering

Dos och behandlingens längd beror på hur allvarlig koagulationsrubbnings är, på blödningens lokalisering och omfattning, samt på patientens kliniska tillstånd.

Dos och administreringsfrekvens ska bestämmas individuellt, på basen av den kliniska effekten.

Generellt rekommenderas en dos om 50–100 U Feiba per kg kroppsvikt. Dygnsdosen får dock inte överstiga 200 U/kg och engångsdosen får vara högst 100 U/kg, såvida inte blödningens allvarlighetsgrad kräver och rättfärdigar högre doser. Se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Erfarenheten hos barn under 6 år är knapp. Dosregimen för vuxna ska anpassas efter barnets kliniska tillstånd.

1) Spontan blödning

Blödning i led, muskel- och mjukdelsvävnad

Vid mindre till medelsvåra blödningar rekommenderas en dos om 50–75 U/kg kroppsvikt given med 12 timmars intervall. Behandlingen bör pågå tills tydliga tecken på klinisk förbättring av symtomen, såsom minskad smärta, minskad svullnad eller ökad rörlighet i leden, kan konstateras.

Vid större muskelblödningar och blödningar i mjukdelsvävnad, som t.ex. retroperitoneala blödningar, rekommenderas en dos om 100 U/kg med 12 timmars intervall.

Blödning i slemhinna

En dos om 50 U/kg kroppsvikt ges med 6 timmars intervall under noggrann övervakning av patienten (kontroll av synliga blödningar, upprepade bestämningar av hematokrit). Om blödningen inte stoppar kan dosen ökas till 100 U/kg, men en maximal daglig dos på 200 U/kg får dock inte överskridas.

Andra allvarliga blödningar

Vid svåra blödningar, t.ex. blödningar i CNS, rekommenderas en dos på 100 U/kg kroppsvikt med 12 timmars mellanrum. I enstaka fall kan Feiba administreras med 6 timmars intervall tills en tydlig förbättring av det kliniska tillståndet uppnås. (Den dagliga maxdosen på 200 U/kg får inte överskridas!)

2) Kirurgiska ingrepp

Vid kirurgiska ingrepp kan en initial dos på 100 U/kg kroppsvikt administreras preoperativt och en ytterligare dos på 50–100 U/kg administreras efter 6–12 timmar. Som postoperativ underhållsdos kan 50–100 U/kg administreras med 6–12 timmars intervall. Dosering, doseringsintervall och varaktigheten av peri- och postoperativ behandling bestäms av det kirurgiska ingreppet, patientens

allmänna tillstånd samt den kliniska effekten i varje enskilt fall. (Den dagliga maxdosen på 200 U/kg får inte överskridas!)

3) Blödningsprofylax för hemofili A-patienter med inhiberande antikroppar

Blödningsprofylax för patienter med hög titer för antikroppar och med upprepade blödningar där induktion av immuntolerans (immune tolerance induction, ITI) har misslyckats eller inte kan övervägas som alternativ:

Feiba rekommenderas i doser mellan 70 och 100 U/kg kroppsvikt varannan dag. Denna dos kan vid behov ökas upp till 100 U/kg kroppsvikt per dag. Dosen kan även sänkas stegvis.

Blödningsprofylax för patienter med antikroppar under pågående terapi för induktion av immuntolerans (immune tolerance induction, ITI):

Feiba kan ges samtidigt med faktor VIII-koncentratet i doser på 50–100 U/kg kroppsvikt två gånger om dagen tills titern för faktor VIII-antikroppar har sjunkit till under 2 B.U.*

1 Bethesda Unit, d.v.s. Bethesda-enhet definieras som den mängd antikroppar som inhiberar 50 % av faktor VIII-aktiviteten efter inkubation i 2 timmar vid 37 °C.

4) Användning av Feiba hos särskilda patientgrupper

Se avsnitt 5.1 för information rörande hemofili B-patienter med faktor IX-antikroppar.

Feiba har också använts i kombination med faktor VIII-koncentrat för långtidsbehandling för att uppnå fullständig och permanent eliminering av faktor VIII-antikropparna.

Övervakning

Vid otillräcklig respons på behandlingen med produkten rekommenderas att trombocytvärdet fastställs, eftersom ett tillräckligt antal intakta trombocyter krävs för att Feiba ska ha effekt. På grund av den komplexa verkningsmekanismen går det inte att övervaka de aktiva substanserna direkt. Koagulationstester som helblodskoagulationstid (WBCT), tromboelastogram (TEG, r-värde) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) visar vanligen endast en mindre minskning och överensstämmer inte nödvändigtvis med den kliniska effekten. Därför är dessa tester inte av betydande värde vid monitoreringen av en behandling med Feiba. Se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Läkemedlet ska rekonstitueras enligt instruktionerna i avsnitt 6.6 och administreras som en långsam intravenös infusion. Feiba ska infunderas vid en infusionshastighet på 2 enheter/kg kroppsvikt per minut. Hos patienter som har tolererat infusionshastigheten på 2 enheter/kg kroppsvikt per minut väl kan infusionshastigheten vid efterföljande infusioner ökas upp till högst 10 enheter/kg kroppsvikt per minut. Se avsnitt 5.1.

4.3 Kontraindikationer

Feiba får inte användas i följande situationer om andra terapeutiska behandlingsalternativ till Feiba finns tillgängliga:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC).
- Akut trombos eller emboli; inklusive hjärtinfarkt.

Se avsnitt 4.4.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

VARNINGAR

Överkänslighetsreaktioner

Feiba kan orsaka allergiliknande överkänslighetsreaktioner, såsom urtikaria, ödem (angioödem), gastrointestinala manifestationer, bronkospasmer och hypotoni. Reaktionen kan vara svåra och systemiska (t.ex. anafylaxi med urtikari, ödem, bronkospasm och cirkulatorisk chock). Andra infusionsreaktioner, t.ex. frossa, pyrexia och hypertoni, har också rapporterats.

Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, såsom erytem, hudutslag, urtikaria, pruritus, andningssvårigheter/dyspné, tryck över bröstet, allmän sjukdomskänsla, yrsel blodtrycksfall och allergisk chock.

Vid de första tecknen eller symtomen på en överkänslighetsreaktion ska infusionen avbrytas och medicinska åtgärder vidtas vid behov.

Vid övervägande att återbehandla en patient med misstänkt eller konstaterad överkänslighet mot produkten, måste förväntad nytta nog vägas mot eventuella risker. Typ av överkänslighet (allergisk eller icke-allergisk), möjlig läkemedelsbehandling och/eller förebyggande behandling samt alternativa behandlingar ska då tas i betraktande.

Trombotiska och tromboemboliska händelser

Trombotiska och tromboemboliska händelser, inklusive disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ventrombos, lungemboli, hjärtinfarkt och stroke har inträffat under behandling med Feiba.

Några av dessa händelser har inträffat vid doser högre än 200 U/kg/dag eller hos patienter med andra riskfaktorer för tromboemboliska komplikationer [inkluderande disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), avancerad aterosklerotisk sjukdom, krosskada eller blodförgiftning]. Samtidig behandling med rekombinant faktor VIIa kan öka risken för att utveckla tromboemboliska händelser. Risken för trombotiska och tromboemboliska händelser kan öka vid användning av höga doser Feiba. Eventuell förekomst av sådana riskfaktorer ska alltid beaktas hos patienter med medfödd eller förvärvad hemofili.

Feiba ska användas med särskild försiktighet hos patienter med ökad risk för tromboemboliska komplikationer, och hos dessa patienter endast om det inte finns några alternativa behandlingar att tillgå. Detta inkluderar bl.a. patienter med hjärt-kärlsjukdom, leversjukdom, disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), arteriell eller venös trombos, långvarig postoperativ immobilisering i anamnesen, äldre patienter och nyfödda.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) har inte rapporterats i kliniska studier av Feiba. Fall av TMA rapporterades i en klinisk prövning av emicizumab där patienter fick Feiba som en del av en behandlingsregim för genombrottsblödning (se den kliniska diskussionen i det offentliga europeiska utredningsprotokollet (EPAR) för emicizumab; se även *Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:809-818*). Säkerhet och effekt av Feiba vid gällande genombrottsblödning hos patienter som får emicizumab har inte fastställts. Därför måste en nytta-riskbedömning av Feiba göras när det ska ges till patienter som får emicizumab. Patienterna måste övervakas nog av sin läkare (se även avsnitt 4.5).

Om tecken eller symtom på trombotiska och tromboemboliska händelser observeras ska infusionen avbrytas omedelbart och lämpliga diagnostiska och terapeutiska åtgärder sättas in.

En engångsdos på 100 U/kg kroppsvikt och en dagsdos på högst 200 U/kg kroppsvikt bör inte överskridas om inte svårighetsgraden av blödningen motiverar och berättigar användningen av högre doser.

Vid användning för att stoppa blödning ska produkten endast ges endast så länge som det är absolut nödvändigt för att uppnå terapeutiskt mål.

Monitorering av behandlingen

Engångsdoser på 100 U/kg kroppsvikt och dagsdoser på 200 U/kg kroppsvikt ska inte överskridas. Patienter som ges mer än 100 U/kg kroppsvikt måste kontrolleras avseende utveckling av DIC och/eller akut koronarischemi samt symtom på andra trombotiska eller tromboemboliska händelser. Höga doser Feiba ska endast ges så länge det är absolut nödvändigt för att stoppa en blödning.

Vid kliniskt signifikant förändring av blodtryck eller pulsfrekvens, andningssvårigheter, hosta eller bröstsmärta inträffar, ska infusionen avbrytas omedelbart och lämpliga diagnostiska och terapeutiska åtgärder vidtagas. Viktiga laboratorieparametrar för DIC är minskat fibrinogen, minskat antal trombocyter och/eller närvaro av fibrin-/fibrinogennedbrytningsprodukter (FDP). Andra parametrar för DIC är en tydligt förlängd trombintid, protrombintid eller aPTT. Hos patienter med inhibitorhemofili eller med förvärvade antikroppar mot faktor VIII, IX och/eller XI kan aPTT förlängas av den underliggande sjukdomen.

Patienter med inhibitorhemofili eller med förvärvade antikroppar mot koagulationsfaktorer som behandlas med Feiba kan ha ökad blödningstendens samt ökad risk för trombos samtidigt.

Laboratorieprov och klinisk effekt

In vitro-analyser för att kontrollera effekten, t.ex. aPTT, helblodskoagulationstid (WBCT) och tromboelastogram (TEG), överensstämmer inte nödvändigtvis med den kliniska bilden. Därför kan försök att normalisera dessa värden genom att öka dosen av Feiba misslyckas och avråds därför starkt på grund av den potentiella risken att DIC förorsakas genom överdosering.

Betydelse av trombocytvärde

Vid otillräcklig respons på behandlingen med Feiba rekommenderas att trombocytvärdet fastställs, eftersom ett tillräckligt antal intakta trombocyter är nödvändigt för att Feiba ska ha full effekt.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

Trombotiska och tromboemboliska komplikationer

I följande situationer ska Feiba endast användas om inget behandlingssvar kan förväntas med lämpligt koagulationsfaktorkoncentrat t.ex. vid mycket hög antikroppstiter och livshotande blödning eller risk för blödning (t.ex. posttraumatisk eller postoperativ):

- Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC): Laborrietester och/eller kliniska symtom
- Leverskada: På grund av fördröjd clearance av aktiverade koagulationsfaktorer löper patienter med nedsatt leverfunktion högre risk att utveckla DIC.
- Kranskärlsjukdom, akut trombos och/eller emboli.

Patienter som får Feiba måste övervakas för möjlig utveckling av DIC, akut koronarischemi samt tecken och symtom på andra trombotiska eller tromboemboliska händelser. Vid första tecken eller symtom på trombotisk och tromboembolisk händelse ska infusionen avbrytas omedelbart och lämplig diagnostisk och terapeutisk behandling initieras.

Avvikande behandlingssvar på koagulationsfaktorkoncentrat

På grund av individuell variation hos patienter kan behandlingssvaret variera och vid en given blödningsituation kan en patient som får otillräckligt svar på ett läkemedel, få ett tillfredsställande svar på ett annat läkemedel. Därför kan man överväga att pröva ett annat läkemedel vid otillräckligt behandlingssvar.

Anamnestiskt svar

Administrering av Feiba till patienter med antikroppar kan leda till en initial "anamnestisk" ökning av halten antikroppar. Vid fortsatt administrering av Feiba kan halten av antikroppar minska med tiden. Kliniska och publicerade data tyder på att effekten av Feiba inte minskar.

Interferens med laborietester

Efter administrering av höga doser av Feiba kan den tillfälliga ökningen av passivt överförda hepatit B-antikroppar resultera i missledande tolkning av positiva resultat i serologiska tester.

Feiba innehåller isohemagglutiner (anti-A och anti-B). Passiv överföring av antikroppar mot erythrocytantigener t.ex. A, B eller D, kan interferera med vissa serologiska tester för erythrocytantikroppar, t.ex. med antiglobulintest (Coombs test).

Pediatrisk population

Fallrapporter och begränsade data från kliniska studier tyder på att Feiba kan användas hos barn yngre än 6 år. Samma dosregim som för vuxna ska anpassas efter barnets kliniska tillstånd.

Äldre

Det finns endast begränsade data från kliniska studier med Feiba hos äldre patienter.

Profylaxbehandling av hemofili B-patienter med antikroppar

På grund av att sjukdomen är så sällsynt finns endast begränsade kliniska data om blödningsprofylax hos hemofili B-patienter (fallrapporter i litteraturen n = 4, kliniska data i profylaxstudie 090701, n = 1).

Överföring av infektiösa agens

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkas av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus, t.ex. HIV, HBV och HCV och för icke höljeförsedda viruset HAV. Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus som parvovirus B19. Infektion med parvovirus B19 kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t.ex. hemolytisk anemi).

Adekvat vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat behandlas med plasmaderiverade produkter, inklusive Feiba.

Natrium

500 U

Feiba innehåller cirka 40 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

1 000 U

Feiba 1 000 U innehåller cirka 80 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

2 500 U

Feiba 2 500 U innehåller cirka 200 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 10 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga adekvata och välkontrollerade studier av kombinerad eller sekventiell användning av Feiba NF och koncentrat med rekombinant faktor VIIa, antifibrinolytika eller emicizumab har genomförts.

Risken för tromboemboliska händelser ska beaktas när systemiska fibrinolyshämmande medel (t.ex. tranexamsyra och aminokapronsyra) används samtidigt som Feiba. Därför bör en paus på cirka 6–12 timmar iaktas mellan administrering av fibrinolyshämmande medel och Feiba.

Enligt tillgängliga *in vitro*-data och kliniska observationer kan det vid samtidig rFVIIa användning förekomma en potentiell läkemedelsinteraktion (vilket kan resultera i biverkningar såsom en tromboembolisk händelse.)

Klinisk erfarenhet från en klinisk prövning med emicizumab tyder på att det kan finnas en potentiell läkemedelsinteraktion med emicizumab när Feiba används i en behandlingsregim för genombrottsblödning, vilket kan resultera i tromboemboliska händelser och trombotisk mikroangiopati (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av Feiba hos gravida kvinnor. Läkaren bör noga överväga de potentiella riskerna och endast förskriva Feiba till gravida kvinnor då särskilt behov föreligger, med beaktande av att graviditet och perioden efter förlossning innebär en ökad risk för tromboemboliska komplikationer och ett flertal andra graviditetskomplikationer som associeras med en ökad risk för DIC.

Amning

Det finns inga adekvata data från användning av Feiba hos ammande kvinnor. Läkaren bör överväga de potentiella riskerna och endast förskriva Feiba till ammande kvinnor då särskilt behov föreligger, med beaktande av att graviditet och perioden efter förlossning innebär en ökad risk för tromboemboliska komplikationer och ett flertal andra graviditetskomplikationer som associeras med en ökad risk för DIC.

Fertilitet

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts av Feiba. Effekterna av Feiba på fertiliteten har inte fastställts vid kontrollerade kliniska prövningar.

Se avsnitt 4.4 för information om parvovirus B19-infektion.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Feiba har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Feiba kan orsaka allergiliknande överkänslighetsreaktioner, såsom urtikaria, svullnader (angioödem), gastrointestinala symtom, bronkospasm och hypotoni. Reaktionen kan vara allvarliga och systemiska (t.ex. anafylaxi med urtikaria, svullnader, bronkospasm och cirkulatorisk chock). Se även avsnitt 4.4 Överkänslighetsreaktioner.

De biverkningar som presenteras i detta avsnitt har rapporterats efter marknadsintroduktion samt från studier med Feiba för behandling av blödningsepisoder hos barn och vuxna patienter med hemofili A eller B och antikroppar mot faktor VIII eller IX. En studie innefattade även patienter med förvärvad hemofili med antikroppar mot faktor VIII (2 av 49 patienter). Biverkningarna från en tredje studie som jämförde profylax med on-demand behandling har lagts till.

Följande frekvenskategorier används:

mycket vanliga	≥ 1/10
vanliga	≥1/100, ≤1/10
mindre vanliga	≥1/1 000, ≤1/100
sällsynta	≥1/10 000, ≤1/1 000
mycket sällsynta	< 1/10 000
ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Biverkningar		
Organsystem (SOC)	Rekommenderad MedDRA-term (version 17.0)	Frekvenskategori*
Blodet och lymfsystemet	Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) Ökning av antikroppstiter (anamnestisk respons) ^a	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet ^c Urtikaria Anafylaktisk reaktion	Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi Hypestesi Trombotisk stroke Embolisk stroke Huvudvärk ^c Somnolens Yrsel ^b Dysgeusi	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Vanliga Ingen känd frekvens Vanliga Ingen känd frekvens
Hjärtat	Hjärtinfarkt Takykardi	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Blodkärl	Trombos, Venös trombos Arteriell trombos Embolism (tromboemboliska komplikationer) Hypotoni ^c Hypertoni Flush (hudrodnad)	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Lungemboli Bronkospasm Väsande andning Hosta Dyspné	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Kräkningar Diarré Obehagskänslor i magen Illamående	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Domningar i ansiktet Angioödem Urtikaria Pruritus	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

Biverkningar		
Organsystem (SOC)	Rekommenderad MedDRA-term (version 17.0)	Frekvenskategori*
	Hudutslag ^c	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället Sjukdomskänsla Värmekänsla Frossa Pyrex Bröstsmärta Obehagskänslor över bröstet	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Undersökningar	Minskat blodtryck Positiv hepatit B- γ -antikropp ^c Förhöjt fibrin-D-dimer	Ingen känd frekvens Vanliga Inga kända

* En exakt uppskattning av dessa biverkningsfrekvenser är inte möjlig från tillgängliga data.

^a Ökning av antikroppstiter (anamnestiskt svar; ingen föredragen MedDRA-term) innebär en ökning av tidigare existerande antikroppstiter som inträffar efter administrering av Feiba. Se avsnitt 4.4.

^b Biverkning rapporterad i de ursprungliga studierna och profylaxstudien. Frekvensen som presenteras är endast från profylaxstudien.

^c Biverkning rapporterad i profylaxstudien. Frekvensen som presenteras är från profylaxstudien.

Klasseffekter

Andra symtom på överkänslighetsreaktioner mot plasmaderiverade produkter inkluderar letargi och rastlöshet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Risken för trombotiska och tromboemboliska händelser (såsom DIC, myokardiell infarkt, venös rombos och lungemboli) kan öka vid höga doser av Feiba. En del av de rapporterade tromboemboliska fallen har skett vid doser över 200 U/kg dag eller hos patienter med andra riskfaktorer för tromboemboliska händelser. Om tecken eller symtom på trombotiska och tromboemboliska händelser uppkommer ska infusionen omedelbart avbrytas och lämpliga diagnostiska åtgärder och behandling vidtas. Se avsnitt 4.4.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: blödningshämmande medel, blodkoagulationsfaktorer, ATC-kod: B02BD03.

Även om Feiba utvecklades i början av 1970-talet och dess faktor VIII-antikropp bypassing activity har bevisats såväl *in vitro* som *in vivo*, är dess verkningsmekanism fortfarande föremål för

vetenskaplig diskussion. Feiba, vilket visats i aktivitetsanalyser, består av protrombinkomplexzymogener som är både prokoagulerande (protrombin F VII, F IX, F X) och antikoagulerande (protein C) i relativt lika mängder jämfört med den godtyckliga Feiba-potensenheten, men dess innehåll av prokoagulerande enzym är relativt lågt. Feiba innehåller därmed protrombinkomplexfaktorernas proenzym, men endast mycket små mängder av deras aktiveringsprodukter, där innehållet av F VIIa är högst. [Turecek PL and Schwarz HP. Chapter 4: Factor Eight Inhibitor bypassing Activity, in *Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use*, eds. Joseph Bertolini, Neil Goss, John Curling, Wiley 2013, ISBN: 978-0-470-92431-0].

Nuvarande vetenskapliga arbeten pekar på vissa komponenter i det aktiverade protrombinkomplexet, protrombin (F II) och den aktiverade faktor X (F Xa) roll för Feibas verkningsmekanism. [Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. *Factor Xa and Prothrombin: Mechanism of Action of Feiba*. *Vox Sang*. 77: 72-79, 1999].

Feiba kontrollerar blödning genom att inducera och underlätta bildandet av trombin, en process för vilken bildandet av protrombinaskomplex är avgörande. Många biokemiska studier *in vitro* och *in vivo* har visat att F Xa och protrombin spelar en viktig roll för Feibas aktivitet. Protrombinaskomplexet har visat sig vara en viktig måltavla för Feiba. Utöver protrombin och F Xa innehåller Feiba andra proteiner från protrombinkomplexet som också kan främja hemostas hos hemofilipatienter med antikroppar.

Behandling av hemofili B-patienter med antikroppar

Erfarenheten av hemofili B-patienter med faktor IX-antikroppar är begränsad på grund av att sjukdomen är så sällsynt. Fem hemofili B-patienter med antikroppar behandlades med Feiba under de kliniska prövningarna, antingen enligt behov, som profylax eller inför kirurgiska ingrepp:

I en prospektiv, öppen, randomiserad klinisk studie med parallella grupper på hemofili A- eller B-patienter med höga nivåer av hämmare (090701, PROOF) randomiserades 36 patienter till antingen 12 månader \pm 14 dagar profylaktisk behandling eller till behandling vid behov. De 17 patienterna i profylaxgrenen fick 85 ± 15 U/kg Feiba administrerat varannan dag och de 19 patienterna i vid behov-grenen behandlades individuellt enligt läkarens anvisningar. Två hemofili B-patienter med antikroppar behandlades i vid behov-grenen och en hemofili B-patient behandlades i profylaxgrenen. Median-ABR (annualiserad blödningsfrekvens) för alla typer av blödningsepisoder hos patienterna i profylaxgrenen (median-ABR = 7,9) var mindre än den för patienterna i vid behov-grenen (median-ABR = 28,7), vilket motsvarar 72,5 % minskning av median-ABR mellan behandlingsgrenarna.

I en annan slutförd prospektiv, icke-interventionell uppföljningsstudie av perioperativ användning av Feiba (PASS-INT-003, SURF) genomfördes sammanlagt 34 kirurgiska ingrepp på 23 patienter. De flesta patienterna (18) var patienter med medfödd hemofili A med antikroppar, två var hemofili B-patienter med antikroppar och tre var patienter med förvärvad hemofili A med antikroppar. Varaktigheten på Feiba-exponeringen varierade mellan 1 och 28 dagar med ett medelvärde på 9 dagar och ett medianvärde på 8 dagar. Den genomsnittliga ackumulerade dosen var 88 347 U och mediandosen var 59 000 U. För hemofili B-patienter med antikroppar var den längsta exponeringen för Feiba 21 dagar och given max dos var 7 324 U. Dessutom finns 36 fallrapporter tillgängliga där Feiba har använts för behandling och prevention av blödningsepisoder hos hemofili B-patienter med faktor IX-antikroppar (24 hemofili B-patienter med antikroppar behandlades vid behov, fyra hemofili B-patienter med antikroppar behandlades förebyggande och åtta hemofili B-patienter med antikroppar behandlades i samband med kirurgiska ingrepp).

Toleransen och säkerheten för Feiba, som rekonstituerats i normal eller 50 % reducerad volym och vid snabbare infusionshastigheter hos hemofilipatienter med inhibitorer undersöktes i en prospektiv, öppen och randomiserad överkorsningsstudie (091501). Trettio tre patienter behandlades och tjuugoått patienter slutförde studien. I studien rekonstituerades Feiba i 50 % reducerad volym (koncentration på 100 enheter/ml) och infunderades intravenöst vid infusionshastigheter på 2, 4 och 10 enheter/kg/min vid den rekommenderade dosen på $85 \text{ enheter/kg} \pm 15 \text{ enheter/kg}$ för alla patienter. De primära effektmåtten var tolerans och säkerhet med 50 % reducerad volym (ökad koncentration) vid standard

och ökade infusionshastigheter. Studien visade att både den högre koncentrationen (100 enheter/ml) och de högre infusionshastigheterna (4 och 10 enheter/kg/min) tolererades väl och att säkerhetsprofilen var jämförbar vid den rekommenderade dosen på 85 enheter/kg \pm 15 enheter/kg. De patienter som fick 50 % reducerad volym (ökad koncentration) vid den vanliga infusionshastigheten på 2 enheter/kg/min uppvisade liknande frekvenser av behandlingsrelaterade oönskade händelser (TEAE, Treatment Emergent Adverse Events) jämfört med de patienter som fick den vanliga volymen (koncentration på 50 enheter/ml) med samma infusionshastighet. Inga relaterade TEAE rapporterades vid infusionshastigheten 4 enheter/kg/min. Bland de patienter som fick 50 % reducerad volym (100 enheter/ml) vid infusionshastigheten 10 enheter/kg/min förekom en relaterad, ej allvarlig TEAE. Dessutom hade de patienter som fick den 50 % reducerade volymen (ökad koncentration) vid de högre infusionshastigheterna 4 och 10 enheter/kg/min inga allvarliga TEAE, inga överkänslighetsreaktioner, inga reaktioner på infusionsstället, inga trombotiska TEAE och inga TEAE som ledde till utsättning av läkemedlet eller avbrytande av studien. Överlag överensstämde de TEAE som observerades i studien med den kända säkerhetsprofilen för Feiba hos patienter med hemofili med inhibitorer.

I en öppen, okontrollerad, icke interventionell observationell säkerhetsstudie av Feiba efter godkännande för försäljning (PASS-EU-006) behandlades 75 patienter (genomsnittsalder 34,8 år, 70 män och 5 kvinnor), varav 73 hade hemofili A med inhibitorer och 2 hade hemofili B med inhibitorer, med Feiba. Av de 65 patienterna med medfödd hemofili hade 63 medfödd hemofili A och 2 hade medfödd hemofili B. Vid studiestart förskrevs 43 patienter Feiba som profylax och 32 förskrevs Feiba som behandling vid behov. Högre infusionshastigheter (> 2 enheter/kg/min) användes hos 6 barn i åldern 11 månader till 11 år och hos 5 ungdomar i åldern 13 till 16 år. Av 320 infusioner med en tillgänglig infusionshastighet hos 7 barn och 6 ungdomar var uppdelningen följande: 129 infusioner (40,3 %) hos 2 patienter (båda barn) med infusionshastigheten > 10 enheter/kg/min, 26 infusioner (8,1 %) hos 7 patienter (4 barn; 3 ungdomar) med infusionshastigheten > 4 och ≤ 10 enheter/kg/min, 135 infusioner (42,2 %) hos 7 patienter (3 barn; 4 ungdomar) med infusionshastigheten > 2 och ≤ 4 enheter/kg/min, och 30 infusioner (9,4 %) hos 3 patienter (1 barn; 2 ungdomar) med infusionshastigheten ≤ 2 enheter/kg/min.

Det finns också enstaka rapporter om användning av Feiba för behandling av patienter med förvärvade antikroppar mot faktor X, XI och XIII.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Då Feibas verkningsmekanism fortfarande är under diskussion är det inte möjligt att göra något definitivt uttalande om de farmakokinetiska egenskaperna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på akut toxicitet hos faktor VIII ”knockout”-möss och hos normala möss och råttor med doser överstigande den maximala dagsdosen för människa (200 U/kg) kan slutsatsen dras att biverkningar som är relaterade till Feiba primärt är resultat av hyperkoagulation som inducerats av produktens farmakologiska egenskaper.

Toxicitetsstudier vid upprepad dosering är i praktiken omöjliga att genomföra på grund av uppkomsten av antikroppar mot heterologa proteiner.

Eftersom koagulationsfaktorer tillverkade ur human plasma inte anses karcinogena eller mutagena, bedöms inte experimentella studier, särskilt i heterologa arter, som nödvändiga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: Natriumklorid
 Natriumcitrat

Spädningsvätska: Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom spädningsvätskan som nämns i avsnitt 6.6.

I likhet med alla blodkoagulationsberedningar kan läkemedlets effekt och tolerans försämrans om det blandas med andra läkemedel. Det rekommenderas att en gemensam veninfart spolats med lämplig lösning, t.ex. isoton saltlösning, före och efter administrering av Feiba.

Koagulationsfaktorer som härstammar från human plasma kan adsorberas av insidan av vissa typer av injektions-/infusionshjälpmedel. Om det skulle ske kan det orsaka uteblivet behandlingssvar. Därför får endast godkända infusionshjälpmedel av plast användas för administrering av Feiba.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 3 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C). Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart, såvida inte beredningssättet utesluter risken för mikrobiell kontaminering (kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden). Om lösningen inte används direkt ansvarar användaren för förvaringstider- och förhållanden före användning.

Rekonstituerad produkt får inte placeras i kylskåp.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret tillhandahålls i injektionsflaskor av ytbehandlat, färglöst glas (hydrolytiskt, typ I för 500 enheter och 2 500 enheter; hydrolytiskt typ II för 1 000 enheter). Spädningsvätskan tillhandahålls i en injektionsflaska av ytbehandlat, färglöst glas (hydrolytiskt typ I för 5 ml, 10 ml och 25 ml). Injektionsflaskorna är förslutna med proppar av butylgummi.

Feiba 100 U/ml finns i följande förpackningsstorlekar:

1 x 500 U
1 x 1 000 U
1 x 2 500 U

Förpackningsstorlek 500 enheter/1 000 enheter/2 500 enheter innehåller

1 injektionsflaska med 500 U/1 000 U/2 500 U Feiba pulver till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med 5 ml/10 ml/20 ml vatten för injektionsvätskor
1 BAXJECT II Hi-Flow
1 engångsspruta
1 butterflynålset med klämma

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Feiba ska beredas strax före administreringen. Lösningen bör sedan användas omgående (eftersom preparatet inte innehåller konserveringsmedel).

Snurra flaskan försiktigt tills allt pulver är fullständigt upplöst. Säkerställ att pulvret är helt upplöst, eftersom mängden Feiba-enheter som lyckas passera filtret annars kan minska.

Efter beredning ska lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösning som är grumlig eller innehåller fällning får inte användas.

Öppnade injektionsflaskor får inte återanvändas.

Använd inte produkten om den sterila barriären har brutits, förpackningen är skadad eller om den visar tecken på försämring.

Använd endast det vatten för injektionsvätskor och det tillbehör som medföljer i förpackningen för beredning. Om andra tillbehör än de som medföljer används, måste användaren säkerställa att ett adekvat filter med minst 149 µm i porstorlek används.

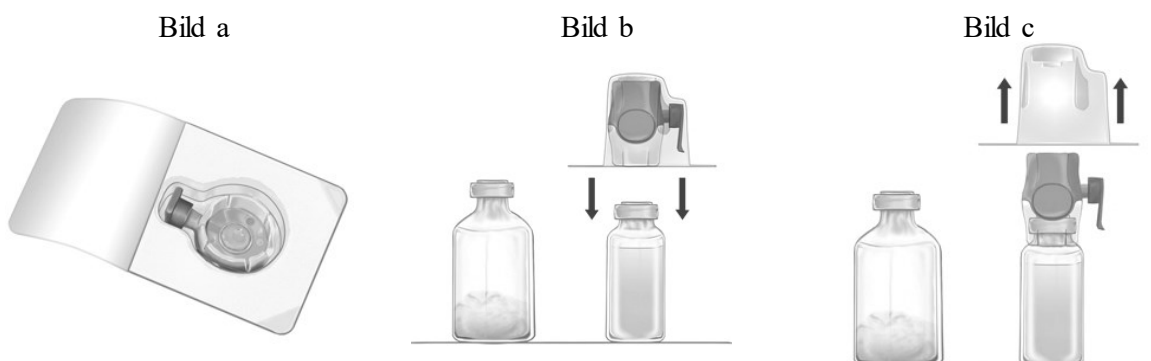
Får inte förvaras i kylskåp efter rekonstitution.

Efter att Feiba har rekonstituerats helt ska injektion eller infusion påbörjas omedelbart och slutföras inom tre timmar efter rekonstitutionen.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande lokala anvisningar.

Rekonstitution av pulvret för att bereda en infusionslösning med BAXJECT II Hi-Flow:

1. Låt injektionsflaskan med spädningsvätska (vatten för injektionsvätskor) få uppnå rumstemperatur (15–25 °C) t.ex. i vattenbad i några minuter (högst 37 °C) om det behövs.
2. Ta bort hättorna från flaskorna med pulver och spädningsvätska och desinficera gummipropparna. Placera flaskorna på en plan yta.
3. Öppna förpackningen med BAXJECT II Hi-Flow genom att dra bort skyddsfolien utan att vidröra förpackningens innehåll (Bild a). Ta inte ut tillbehöret ur förpackningen.
4. Vänd på förpackningen och tryck den klara plastspetsen genom vattenflaskans gummipropp (Bild b). Ta ut BAXJECT II Hi-Flow ur sin förpackning (Bild c). Ta inte bort det blå skyddet från BAXJECT II Hi-Flow.
5. Vänd på hela systemet med BAXJECT II Hi-Flow efter att du fäst systemet vid vattenflaskan så att vattenflaskan hamnar överst. Tryck den lila plastspetsen på BAXJECT II Hi-Flow genom gummiproppen på flaskan med Feiba-pulver. Vattnet kommer att sugas in i Feiba-flaskan genom vakuum (Bild d).
6. Roter flaskan försiktigt, (skaka inte) tills allt pulver är helt upplöst. Kontrollera att pulvret är helt upplöst, eftersom aktiv substans annars kan fastna i filtret.



Infusion

- 1) Ta bort det blå skyddet från BAXJECT II Hi-Flow. Ta sprutan och koppla den stadigt till BAXJECT II Hi-Flow. DRA INTE IN LUFT I SPRUTAN. (Bild e). Användning av en luerlock-spruta rekommenderas för att försäkra en tät koppling mellan sprutan och BAXJECT II Hi-Flow (vrid sprutan medsols tills det tar stopp).
- 2) Vänd på systemet upp och ner så att flaskan med upplöst Feiba hamnar överst. Dra LÅNGSAMT in lösningen i sprutan genom att försiktigt dra ut sprutkolven och se till att en ordentlig, tät anslutning mellan BAXJECT II Hi-Flow och sprutan bibehålls under hela uppdragningsprocessen (Bild f).
- 3) Ta loss sprutan.
- 4) Om skumbildning sker, avvakta tills skummet försvunnit. Administrera lösningen långsamt intravenöst med det medföljande infusionssetet.

Bild d



Bild e

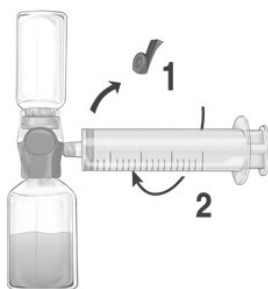
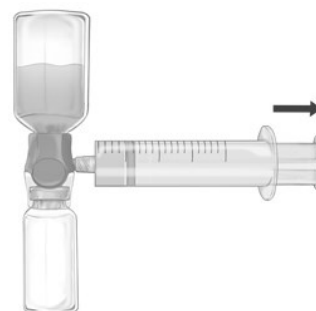


Bild f



Överskrid inte en infusionshastighet av 10 U/kg per minut.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1220 Wien
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42365

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.03.2024