

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Feiba 25 U/ml infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Feiba 50 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 25 U* tekijän VIII vasta-aineen ohittavaa ainetta.

1 injektiopullo Feibaa 25 U/ml sisältää 500 U:ta tekijän VIII vasta-aineen ohittavaa ainetta 200–600 mg:ssa ihmisen plasmaproteiinia.

1 ml sisältää 50 U* tekijän VIII vasta-aineen ohittavaa ainetta.

Feiba 50 U/ml on saatavilla kolmessa pakkauskoossa:

- 500 U Feiba sisältää 500 yksikköä tekijän VIII vasta-aineen ohittavaa ainetta 200–600 mg:ssa ihmisen plasmaproteiinia
- 1000 U Feiba sisältää 1000 yksikköä tekijän VIII vasta-aineen ohittavaa ainetta 400–1200 mg:ssa ihmisen plasmaproteiinia.
- 2500 U Feiba sisältää 2500 yksikköä tekijän VIII vasta-aineen ohittavaa ainetta 1000–3000 mg:ssa ihmisen plasmaproteiinia.

Feiba sisältää myös tekijöitä II, IX ja X, pääasiassa inaktivoidussa muodossa, sekä aktivoitua tekijä VII:ää. Tekijä VIII koagulantti-antigeenin (F VIII 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 Feibaa, lyhentää plasman tekijä VIII vasta-aineen aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT) 50 % puskuriarvosta (nolla-arvo).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Feiba 25 U/ml:

Feiba 500 U injektiopullossa on 80 mg natriumia.

Feiba 50 U/ml:

Feiba 500 U injektiopullossa on 40 mg natriumia.

Feiba 1000 U injektiopullossa on 80 mg natriumia.

Feiba 2500 U injektiopullossa on 200 mg natriumia

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 6,8–7,6.

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.

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 Feibaa/kg. Vuorokausiannos ei kuitenkaan saa olla yli 200 U/kg eikä kerta-annos yli 100 U/kg ellei vuodon vakavuus vaadi ja anna aiheutta suurempien annosten käyttöön. Ks. kohta 4.4.

Käyttö lapsille

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 Feibaa 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 siedäty) käynnissä:

Feibaa 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) Feiban käyttö erityispotilasryhmille

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

Feibaa käytettiin myös tekijä VIII -tiivisteen kanssa pitkäkestoiseen hoitoon tekijä VII vasta-aineiden eliminoimiseksi kokonaan ja pysyvästi.

Seuranta

Verihiutaleiden määritys 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. Infuusionopeutta 2 U/kg minuutissa ei saa ylittää.

4.3 Vasta-aiheet

Feibaa ei saa käyttää seuraavissa tilanteissa, jos terapeuttisia vaihtoehtoja Feiban käyttöön on olemassa:

- yliherkkyys valmisteelle tai jollekin apuaineelle
- fibriinihukkaoireyhtymä (DIC)
- akuutti verisuonitukos tai veritulppa, myös sydäninfarkti.

Ks. kohta 4.4.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

VAROITUKSET

Yliherkkyysreaktiot

Feiba voi aiheuttaa allergistyyppisiä yliherkkyysreaktioita, 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). Muita infuusion aiheuttamia reaktioita on raportoitu, kuten vilunväristyksiä, kuumetta ja korkeaa verenpainetta.

Feibaa 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 fibriininhukkaoireyhtymän riski.

Verihiutalemäärän merkitys

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

VAROTOIMET

Tromboottiset ja tromboemboliset komplikaatiot

Seuraavissa tilanteissa Feibaa 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):

- Fibriininhukkaoireyhtymä (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 Feibaa, on tarkkailtava mahdollisten fibriininhukkaoireyhtymän, 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 riittävästi 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 Feiban teho heikkenee.

Vaikutus laboratoriokokeisiin

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).

Lapset

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

Läkkäät 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 plasmapoolaista 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 infektiio 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 Feibaa, annetaan säännöllisesti/toistuvasti, on harkittava asianmukaisia rokotuksia (hepatiitti A ja B).

Natrium

Feiba 25 U/ml

Feiba 500 U sisältää noin 80 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Feiba 50 U/ml

Feiba 500 U sisältää noin 40 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Feiba 1000 U sisältää noin 80 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Feiba 2500 U sisältää noin 200 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 10 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Feiban ja rekombinantin faktori VIIa -konsentraatin, antifibrinolyttien 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 Feibaa annetaan samanaikaisesti. Feiban ja antifibrinolyttien 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 Feibaa käytettiin hoito-ohjelman osana läpäisyvuodossa. Yhteisvaikutus voi johtaa tromboembolisiin tapahtumiin ja tromboottiseen mikroangiopatiaan (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Feiba-valmisteen käytöstä raskaana oleville tai imettäville naisille ei ole olemassa riittäviä tietoja. Lääkärin pitää arvioida huolellisesti mahdolliset riskit ja määrätä Feibaa 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.

Lisääntymiseen liittyviä eläinkokeita ei ole tehty Feiballa, eikä Feiban 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 (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). Ks. myös kohta 4.4 Yliherkkyysoireet.

Tässä kappaleessa luetellut haittavaikutukset on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa sekä kahdessa Feibaa koskevassa tutkimuksessa, 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 kolmannelta 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)	Suosittelut 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

Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Suosittelut MedDRA-termi (versio 17.0)	Esiintymistiheys*
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
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	Tuntematon Yleinen

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

^a Inhibiittorititerin (anamnestisen vasteen) nousu [ei MedDRA-termi] tarkoittaa aiemman inhibiittori titerin nousua, joka ilmenee Feiban 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, sydänlihasinfarktin, 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: 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 tsymogeeneista, jotka ovat sekä prokoagulaatiivisia (protrombiini F VII, F IX, F X) ja antikoagulanttisia (proteiini C) ja joita on suhteellisen samoina määrinä kuin Feiban sattumanvarainen vahvuusyksikkö, mutta sen prokoagulanttientsyymien määrä on suhteellisen matala. Feiba sisältää siis protrombiinikompleksitekijöiden proentsyymejä, mutta vain hyvin pieniä määriä niiden aktivaatio tuotteita, joista F VIIa: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 Feiban vaikutustavassa aktivoitun 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 Feiban aktiivisuudessa. Protrombinaasikompleksin on osoitettu olevan Feiban 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 Feiballa 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 Feibaa 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 verenvuotoepisodioiden 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 prospektiivisessa ei-interventionaalisessa Feiban perioperatiivisen käytön seurantatutkimuksessa (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 7324 U.

Lisäksi on 36 tapausraporttia, joissa Feibaa 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).

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

5.2 Farmakokinetiikka

Koska Feiban 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 Feiban 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 tehoja siedettävyyksensä voivat heikentyä, jos siihen sekoitetaan muita lääkevalmisteita. On suositeltavaa huuhdella laskimoyhteys sopivalla liuoksella, kuten isotonisella keittosuolaliuoksella, 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 hyväksytyt muoviset infuusiolaitteet saa käyttää Feiban 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 pakkauskoot

Kuiva-aine on pintakäsitellyssä, värittömästä lasista valmistetuissa injektiopulloissa (hydrolyyttinen luokka I 500 yksikön ja 2500 yksikön valmisteessa, hydrolyyttinen luokka II 1000 yksikön valmisteessa). Liuotin on pintakäsitellyssä, värittömästä lasista valmistetuissa injektiopulloissa (hydrolyyttinen luokka I 10 ml, 20 ml ja 50 ml:n pullossa. Injektiopullot on suljettu butyylikumista valmistetuilla tulpilla.

Feiba 25 U/ml on saatavilla seuraavissa pakkausko'oissa:

1 x 500 U

Pakkaus sisältää joko

- 1 injektiopullo, jossa on 500 U Feiba-infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten
- 1 injektiopullo, jossa on 20 ml injektionesteisiin käytettävää vettä
- 1 kertakäyttöinen ruisku
- 1 kertakäyttöinen neula
- 1 perhosneula, jossa on sulkija
- 1 suodatinneula
- 1 siirtoneula
- 1 ilmastusneula

TAI

- 1 injektiopullo, jossa on 500 U Feiba-infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten
- 1 injektiopullo, jossa on 20 ml injektionesteisiin käytettävää vettä
- 1 BaxJect II Hi-Flow
- 1 kertakäyttöinen ruisku
- 1 kertakäyttöinen neula
- 1 perhosneula, jossa on sulkija

Feiba 50 U/ml on saatavilla seuraavissa pakkausko'oissa:

1 x 500 U

1 x 1000 U

1 x 2500 U

500 yksikön/1000 yksikön pakkaus sisältää joko

- 1 injektiopullo, jossa on 500 U/1000 U Feiba-infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten
- 1 injektiopullo, jossa on 10 ml/20 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä
- 1 kertakäyttöinen ruisku
- 1 kertakäyttöinen neula
- 1 perhosneula, jossa on sulkija
- 1 suodatinneula
- 1 siirtoneula
- 1 ilmastusneula

TAI

- 1 injektiopullo, jossa on 500 U/1000 U Feiba-infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten
- 1 injektiopullo, jossa on 10 ml/20 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä
- 1 BaxJect II Hi-Flow
- 1 kertakäyttöinen ruisku
- 1 kertakäyttöinen neula
- 1 perhosneula, jossa on sulkija

2500 yksikön pakkaus sisältää

- 1 injektiopullo, jossa on 2500 U Feiba-infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten
- 1 injektiopullo, jossa on 50 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä
- 1 BAXJECT II Hi-Flow
- 1 kertakäyttöinen ruisku
- 1 kertakäyttöinen neula
- 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 liuennut. Varmista, että Feiba on kokonaan liuennut. Muuten laitteen suodattimen 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 injektioneiteisiin käytettävää vettä ja sekoituslaitetta. Jos käyttökuntoon saattamisessa käytetään muita kuin mukana tulevia laitteita, on käytettävä riittävää suodatinta, jonka huokoskoko on vähintään 149 µm.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

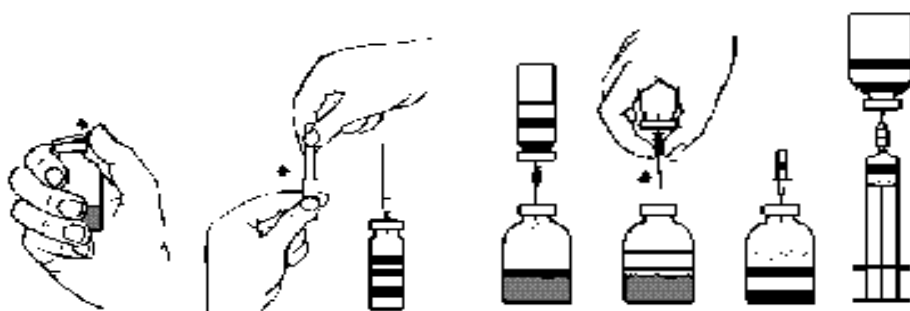
Infuusiokuiva-aineen, liuosta varten käyttövalmiiksi saattaminen käytettäessä neulaa:

1. Lämmitä avaamaton liuotininjektiopullo (injektioneiteisiin käytettävä vesi) huoneenlämpöiseksi (enintään +37 °C).
2. Poista kuiva-aineinjektiopullon ja liuotinpullon suojakorkit (kuva A) ja desinfioi molempien injektiopullojen kumitulpat.
3. Poista mukana tulevan siirtoneulan toisen pään suojus kiertämällä ja vetämällä ja työnnä neula sitten liuotinpullon kumitulpan läpi (kuvat B ja C).

- Poista suojus siirtoneulan toisesta päästä koskettamatta neulan paljasta päätä!
- Pidä liuotinpulloa ylösalaisin kuiva-aineinjektiopullon yläpuolella ja työnnä siirtoneulan pää kuiva-aineinjektiopullon kumitulpan läpi (kuva D). Liuotin siirtyy tyhjiön vaikutuksesta kuiva-ainepulloon.
- Irrota injektiopullot toisistaan poistamalla siirtoneula kuiva-aineinjektiopullosta (kuva E). Pyöritä kuiva-aineinjektiopulloa varovasti, jotta liukeneminen nopeutuu.
- Kun kuiva-aine on liennut kokonaan, vie mukana tuleva ilmastusneula injektiopulloon (kuva F), jolloin mahdollinen vaahto painuu kasaan. Irrota ilmastusneula.

Infuusio:

- Poista mukana tulevan suodatinneulan toisen pään suojus kiertämällä ja vetämällä, irrota se ja kiinnitä neula sitten steriiliin kertakäyttöiseen ruiskuun. Vedä liuos ruiskuun (kuva G).
- Irrota suodatinneula ruiskusta ja anna liuos hitaasti laskimoon mukana tulevalla infuusiosetillä (tai mukana tulevalla kertakäyttöisellä neulalla).



Kuva A Kuva B Kuva C Kuva D Kuva E Kuva F Kuva G

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

- Anna avaamattoman liuotininjektiopullon (injektionesteisiin käytettävä vesi) lämmetä huoneenlämpöiseksi (15–25 °C) esimerkiksi käyttäen tarvittaessa vesihaudetta usean minuutin ajan (enintään 37 °C).
- Poista kuiva-aineinjektiopullon ja liuotininjektiopullon suojakorkit ja desinfioi molempien injektiopullojen kumitulpat. Aseta injektiopullot tasaiselle alustalle.
- Avaa BAXJECT II Hi-Flow -laitteen pakkaus vetämällä repäisykansi pois ilman koskematta pakkauksen sisältöön (kuva a). Älä vielä poista siirtolaitetta pakkauksesta.
- 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.
- 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 kuiva-aineinjektiopullon kumitulpan läpi. Liuotin siirtyy tyhjiön vaikutuksesta Feiba-pulloon (kuva d).
- 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.

Kuva a

Kuva b

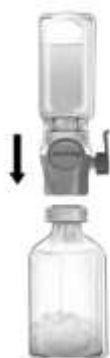
Kuva c



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 myötöpäivään 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 vaahtooa ruiskussa, odota vaahdon häviämistä. Anna liuos hitaasti laskimoon mukana tulevalla infuusiosetillä (tai kertakäyttöisellä neulalla).

Kuva d



Kuva e



Kuva f



Infuusionopeutta 2 U/kg minuutissa ei saa ylittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 1221 Wien
 Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 U/ml: 33278
 50 U/ml: 33279

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.4.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.3.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.10.2020