

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FEIBA 50 e./ml prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina: zaviralci inhibitorjev faktorja VIII

1ml vsebuje 50 e.* zaviralcev inhibitorjev faktorja VIII.

FEIBA 50 e./ml je na voljo v treh različnih pakiranjih:

- pakiranje 500 e. zdravila FEIBA vsebuje 500 e. (enot) zaviralcev inhibitorjev faktorja VIII v 200 - 600 mg človeških plazemskih beljakovin,
- pakiranje 1000 e. zdravila FEIBA vsebuje 1000 e. (enot) zaviralcev inhibitorjev faktorja VIII v 400 - 1200 mg človeških plazemskih beljakovin,
- pakiranje 2500 e. zdravila FEIBA vsebuje 2500 e. (enot) zaviralcev inhibitorjev faktorja VIII v 1000 - 3000 mg človeških plazemskih beljakovin.

Zdravilo FEIBA vsebuje tudi faktorje II, IX in X (predvsem v neaktivirani obliki) in aktiviran faktor VII. Prisoten je koagulacijski antigen faktorja VIII (F VIII C:Ag) v koncentraciji do 0,1 enote/1 enoto zdravila FEIBA. Faktorji sistema kinin-kalikein so prisotni le v sledih ali pa sploh niso prisotni.

* 1 enota zdravila FEIBA skrajša aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTT) plazme z inhibitorji faktorja VIII za 50 % vrednosti pufru (slepi vzorec).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

500 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 40 mg natrija na vialo.

1000 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 80 mg natrija na vialo.

2500 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 200 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Bel, belkast ali blede zelen prašek. pH vrednost pripravljene raztopine je med 6,8 in 7,6.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

JAZMP-IB/056-22. 11. 2020

- Zdravljenje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji.
- Zdravljenje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji, če ni na voljo nobeno drugo specifično zdravljenje (glejte poglavje 5.1).
- Zdravljenje krvavitev pri bolnikih brez hemofilije, ki imajo pridobljene inhibitorje faktorja VIII.
- Preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji, ki so imeli znatne krvavitve ali imajo veliko tveganje za znatne krvavitve.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj koagulacije.

Odmerjanje

Odmerjanje in trajanje zdravljenja sta odvisna od resnosti motnje hemostaze, mesta in obsega krvavitve kot tudi od bolnikovega kliničnega stanja.

Odmerjanje in pogostnost uporabe vedno določite glede na klinično učinkovitost zdravila pri vsakem posamezniku.

Na splošno je priporočeni odmerek 50 - 100 enot zdravila FEIBA na kilogram telesne mase. Posamezni odmerek ne sme preseči 100 enot/kg telesne mase, skupni dnevni odmerek pa 200 enot/kg telesne mase, razen če je zaradi jakosti krvavitve potrebna in upravičena uporaba večjih odmerkov. Glejte poglavje 4.4.

Pediatrična uporaba (otroci)

Izkušnje z uporabo tega zdravila pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejene, zato shemo odmerjanja za odrasle prilagodite otrokovemu kliničnemu stanju.

1) Spontane krvavitve

Krvavitve v sklepe, mišice in mehka tkiva

Pri manjših in zmernih krvavitvah je priporočeni odmerek 50 - 75 enot/kg telesne mase vsakih 12 ur. Zdravilo je treba jemati, dokler ni vidnega izboljšanja kliničnih simptomov, npr. zmanjšanje bolečine, zmanjšanje otekline ali povečanje gibljivosti sklepa.

Pri hudih krvavitvah v mišice in mehka tkiva, kot so retroperitonealne krvavitve, je priporočeni odmerek 100 enot/kg telesne mase vsakih 12 ur.

Krvavitve iz sluznic

Priporočeni odmerek je 50 enot/kg telesne mase vsakih 6 ur, pri čemer je treba bolnika skrbno nadzirati (vizualni pregledi za ugotavljanje krvavitev, večkratno preverjanje vrednosti hematokrita). Če se krvavitev ne zaustavi, lahko odmerek povečate na 100 enot/kg telesne mase, vendar ne smete preseči skupnega dnevnega odmerka 200 enot/kg telesne mase.

Druge hude krvavitve

Pri hudih krvavitvah, kot so krvavitve v osrednje živčevje, je priporočeni odmerek 100 enot/kg telesne mase vsakih 12 ur. V posameznih primerih se lahko zdravilo FEIBA uporablja na vsakih 6 ur, dokler ni vidnega izboljšanja kliničnega stanja. (Pri tem ne smete preseči največjega dnevnega odmerka 200 enot/kg telesne mase!)

2) Kirurški posegi

Pri kirurških posegih lahko uporabite začetni odmerek 100 enot/kg telesne mase pred operacijo in nadaljnji odmerek 50 - 100 enot/kg telesne mase po 6 - 12 urah. Pooperativni vzdrževalni odmerek 50 - 100 enot/kg telesne mase lahko uporabite vsakih 6 - 12 ur. Odmerjanje, čas med odmerki in trajanje perioperativnega in pooperativnega zdravljenja so odvisni od vrste kirurškega posega, bolnikovega splošnega stanja in klinične učinkovitosti pri vsakem posamezniku. (Pri tem ne smete preseči največjega dnevnega odmerka 200 enot/kg telesne mase!)

3) Preventiva pri bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji

Preprečevanje krvavitev pri bolnikih z visokim titrom inhibitorjev in pogostimi krvavitvami po neuspešni sprožitvi imunske tolerance (ITI) ali ko ITI ne pride v poštev:

priporočen odmerek je 70 - 100 enot/kg telesne mase vsak drugi dan. Po potrebi lahko odmerek povečate na 100 enot/kg telesne mase na dan ali pa ga postopoma zmanjšate.

Preprečevanje krvavitev pri bolnikih z visokim titrom inhibitorjev med sprožitvijo imunske tolerance (ITI):

Zdravilo FEIBA se lahko uporablja sočasno s faktorjem VIII v odmerku 50 - 100 enot/kg telesne mase dvakrat na dan, dokler titer inhibitorjev faktorja VIII ne upade pod 2 e. B*.

1 enota Bethesda je definirana kot količina inhibitorjev, ki zavre 50 % aktivnosti faktorja VIII v inkubirani plazmi (2 uri pri 37 °C).

4) Uporaba zdravila FEIBA pri posebnih skupinah bolnikov

Za informacije glede bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX glejte poglavje 5.1.

Zdravilo FEIBA so uporabljali tudi v kombinaciji s koncentratom faktorja VIII za dolgoročno zdravljenje za popolno in stalno odpravo inhibitorjev faktorja VIII.

Nadzor

V primeru nezadostnega odziva na zdravljenje s tem zdravilom priporočamo, da se opravi določitev števila trombocitov, ker je za učinkovito delovanje zdravila potrebno zadostno število ustreznih delujočih trombocitov.

Zaradi zapletenega mehanizma delovanja zdravila ni mogoč neposreden nadzor zdravilnih učinkovin. Koagulacijski testi, kot so določanje časa koagulacije polne krvi (WBCT), tromboelastogram (TEG, vrednost r) in določanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), običajno pokažejo le majhno znižanje in niso nujno pravi pokazatelj klinične učinkovitosti zdravila. Zato imajo takšne preiskave majhen pomen pri nadziranju zdravljenja z zdravilom FEIBA. Glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Zdravilo rekonstituirajte v skladu z navodili iz poglavja 6.6 in ga počasi infundirajte intravensko. Največja dovoljena hitrost infundiranja je 2 enoti/kg telesne mase v minuti.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila FEIBA ne smete uporabljati v naslednjih primerih, če so na voljo druge možnosti zdravljenja razen zdravila FEIBA:

- preobčutljivost na zdravilo ali katerokoli sestavino zdravila,
- diseminirana znotrajžilna koagulacija (DIC=Disseminated Intravascular Coagulation)
- akutna tromboza ali embolija (vključno z miokardnim infarktom).

Glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

OPOZORILA

Preobčutljivostne reakcije

Zdravilo FEIBA lahko sproži preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, med katere sodijo urtikarija, angioedem, težave s prebavili, bronhospazem in hipotenzija. Te reakcije so lahko hude in celo sistemske (npr. anafilaksija z urtikarijo in angioedemom, bronhospazmom in cirkulatornim šokom). Poročali so tudi o drugih infuzijskih reakcijah, npr. mrzlici, pireksiji in hipertenziji.

Bolnike je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, npr. eritemu, kožnem izpuščaju, generalizirani urtikariji, pruritusu, težavah z dihanjem oz. dispnejo, tiščanjem v prsih, splošnim slabim počutjem, omotico in padcem krvnega tlaka vse do alergijskega šoka.

Že ob prvih znakih ali simptomih infuzijske ali preobčutljivostne reakcije je treba ustaviti dajanje zdravila FEIBA in bolniku uvesti ustrezno medicinsko oskrbo.

Pri premisleku o ponovni uporabi zdravila FEIBA pri bolniku, ki je imel v preteklosti sum preobčutljivostne reakcije na zdravilo ali katerokoli od njegovih sestavin, je treba skrbno pretehtati pričakovane koristi in tveganja ponovne izpostavljenosti zdravilu ter pri tem upoštevati znani tip bolnikove preobčutljivosti (alergijski ali nealergijski) ali sum nanj, vključno z morebitnim kurativnim in/ali preventivnim zdravljenjem ali uporabo drugih zdravil.

Trombotični in tromboembolični dogodki

V teku zdravljenja z zdravilom FEIBA so se pojavili trombotični in tromboembolični dogodki, vključno z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC), vensko trombozo, pljučno embolijo, miokardnim infarktom in možgansko kapjo.

Pri zdravljenju z velikimi odmerki zdravila FEIBA se lahko poveča tveganje za trombotične in tromboembolične dogodke. Nekateri od teh dogodkov so nastopili pri odmerkih nad 200 enot/kg/dan ali pri bolnikih, ki so imeli tudi druge dejavnike tveganja (vključno z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC), napredovalo aterosklerotično boleznijo, zmečkaninami ali septikemijo) za tromboembolične dogodke. Sočasno zdravljenje z rekombinantnim faktorjem VIIa verjetno povečuje tveganje za razvoj tromboemboličnega dogodka. Tveganje za trombotične in tromboembolične dogodke se lahko poveča z visokimi odmerki zdravila FEIBA.

Pri bolnikih s kongenitalno in pridobljeno hemofilijo je treba vedno upoštevati tudi možnost, da imajo tovrstne dejavnike tveganja.

Pri bolnikih s povečanim tveganjem za tromboembolične zaplete je treba zdravilo FEIBA uporabljati še posebej previdno in le če niso na voljo druge možnosti zdravljenja. Mednje sodijo med drugim bolniki, ki imajo v pretekli anamnezi koronarno srčno bolezen, jetrne bolezni, DIC, arterijsko ali vensko trombozo ali postoperativno imobilizacijo ter starostniki in novorojenčki.

V kliničnih študijah z zdravilom FEIBA niso poročali o trombotični mikroangiopatiji (TMA). O primerih TMA so poročali v kliničnem preskušanju emicizumaba, v katerem so bolniki prejeli zdravilo FEIBA kot del režima zdravljenja prebojnih krvavitev (glejte klinično razpravo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila (EPAR) za emicizumab); glejte tudi akademski članek avtorja Oldenburg s sodelavci - Profilaksa emicizumaba pri hemofiliji A z inhibitorji. *N Engl J Med* 2017; 377: 809-818).

Varnost in učinkovitost zdravila FEIBA pri zdravljenju prebojnih krvavitev pri bolnikih, ki so prejeli emicizumab, nista bili dokazani..

Zato je potrebna ocena koristi in tveganj za zdravilo FEIBA, ki se daje bolnikom, ki prejemajo emicizumab, te bolnike pa morajo zdravniki skrbno spremljati (glejte tudi poglavje 4.5).

Če opazite znake ali simptome trombotičnih in tromboemboličnih dogodkov, je treba nemudoma ustaviti infuzijo in uvesti ustrezne diagnostične in terapevtske ukrepe.

Enkratni odmerek ne sme preseči 100 enot/kg telesne mase, dnevni odmerek pa ne 200 enot/kg telesne mase, razen če je zaradi jakosti krvavitev potrebna in upravičena uporaba večjih odmerkov. Pri uporabi za ustavljanje krvavitev smete zdravilo uporabljati le tako dolgo, kot je nujno potrebno za doseganje terapevtskih ciljev.

Nadzor zdravljenja

Posamezni odmerki ne smejo preseči 100 enot/kg telesne mase, skupni dnevni odmerki pa 200 enot/kg telesne mase. Bolnike, ki prejmejo 100 enot/kg telesne mase ali več, je treba skrbno nadzirati, pri čemer je treba biti še posebej pozoren na morebiten pojav DIC in/ali akutne koronarne ishemije in simptomov drugih trombotičnih ali tromboemboličnih dogodkov. Velike odmerke zdravila FEIBA smete uporabiti le tako dolgo, kot je to nujno potrebno - za ustavljanje krvavitev.

Če pride do klinično pomembnih sprememb krvnega tlaka ali frekvenca pulza, dihalne stiske, kašljanja ali bolečin v prsnem košu, je treba infuzijo takoj prekiniti in začeti izvajati ustrezne ukrepe za diagnozo in zdravljenje. Pomembne laboratorijske vrednosti, ki kažejo na pojav DIC, so zmanjšanje vrednosti fibrinogena in števila trombocitov in/ali prisotnost fibrinskih oz. fibrinogenih razgradnih produktov (FDP). Drugi parametri, ki kažejo na pojav DIC, so izrazito podaljšan trombinski (TT), protrombinski čas ali aPTT. Pri bolnikih, ki imajo hemofilijo zaradi inhibitorjev ali pridobljenih inhibitorjev faktorjev VIII, IX in/ali XI, je čas aPTT podaljšan zaradi osnovne bolezni.

Bolniki s hemofilijo zaradi inhibitorjev ali s pridobljenimi inhibitorji koagulacijskih faktorjev, ki se zdravijo z zdravilom FEIBA, so lahko bolj nagnjeni h krvavitvam in imajo hkrati tudi večje tveganje za trombozo.

Laboratorijske preiskave in klinična učinkovitost

Ni nujno, da izvidi preiskav *in vitro*, kot so določanje aPTT, določanje časa koagulacije polne krvi (WBCT) in tromboelastogrami (TEG), kot dokaz učinkovitosti zdravljenja ustrezajo klinični sliki. S povečanjem odmerkov zdravila FEIBA zato ni mogoče normalizirati teh vrednosti. To celo močno odsvetujemo, saj bi s prevelikim odmerkom lahko sprožili DIC.

Pomen števila trombocitov

Če bolnikov odziv na zdravljenje z zdravilom FEIBA ni zadosten, priporočamo določanje števila trombocitov, saj je za učinkovito delovanje zdravila FEIBA potrebno dovolj veliko število nepoškodovanih in delujočih trombocitov.

PREVIDNOSTNI UKREPI

Trombotični in tromboembolični zapleti

V spodnjih primerih se lahko zdravilo FEIBA uporablja le, če ni pričakovati nobenega odziva na zdravljenje s primernimi koncentracijami faktorjev koagulacije krvi, na primer v primeru visokega titra inhibitorjev in življenjsko nevarne krvavitve ali tveganja za krvavitve (npr. po poškodbi ali operaciji):

- diseminirana znotrajžilna koagulacija (DIC): laboratorijski izvidi in/ali klinični simptomi,
- okvara jeter: zaradi počasnejšega očistka aktiviranih koagulacijskih faktorjev imajo bolniki z okvarjenim delovanjem jeter večjo možnost za nastanek DIC,
- koronarna srčna bolezen, akutna tromboza in/ali embolija.

Bolnike, ki so prejeli zdravilo FEIBA, je treba spremljati glede morebitnega pojava DIC, akutne koronarne ishemije ter znakov in simptomov drugih trombotičnih ali tromboemboličnih dogodkov. Že pri prvih znakih in simptomih trombotičnih ali tromboemboličnih dogodkov jim je treba nemudoma ustaviti infuzijo in jim uvesti ustrezne diagnostične in terapevtske ukrepe.

Različno odzivanje bolnikov na zaviralce

Zaradi za posamezne bolnike specifičnih dejavnikov se lahko njihov odziv na zaviralec razlikuje in pri neki krvavitvi se bodo lahko bolniki, ki so se nezadostno odzvali na eno zdravilo, morda odzvali na drugega. V primeru nezadostnega odziva bolnika na en zaviralec torej po lastni presoji uporabite drugega.

Anamnestični odziv

Dajanje zdravila FEIBA bolnikom z inhibitorji lahko vodi do začetnega anamnestičnega povečanja koncentracije inhibitorjev. Pri nadaljnji uporabi zdravila FEIBA bo lahko koncentracija le-teh s časom upadala, vendar klinični in objavljeni podatki kažejo, da učinkovitost zdravila FEIBA pri tem ni zmanjšana.

Interferenca z laboratorijskimi testi

Po dajanju velikih odmerkov zdravila FEIBA lahko pride zaradi prehodnega zvišanja količine pasivno prenesenih površinskih protiteles proti hepatitisu B do napačnega tolmačenja pozitivnih izvidov seroloških testov.

Zdravilo FEIBA vsebuje krvne skupine izohemaglutininov (anti-A in anti-B). Pasivni prenos protiteles na eritrocitne antigene, npr. A, B, D, lahko ovira nekatere serološke teste na protitelesa proti rdečim krvnim celicam, kot je antiglobulinski test (Coombsov test).

Pedriatrija

Poročila o primerih in omejeni podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da se zdravilo FEIBA lahko uporablja pri otrocih, mlajših od 6 let. Uporabite lahko isto shemo odmerjanja kot pri odraslih, vendar jo prilagodite otrokovemu kliničnemu stanju.

Starostniki

Obstajajo le omejeni klinični podatki o uporabi zdravila FEIBA pri starostnikih.

Preventivno zdravljenje pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji

Zaradi redkosti te bolezni so na voljo le omejeni klinični podatki za preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B (poročila o primerih iz literature, n = 4, in klinični podatki iz preventivne študije 090701, n = 1).

Prenos povzročiteljev okužb

Med ustaljene ukrepe za preprečevanje prenosa okužb zaradi uporabe zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, sodijo selekcija darovalcev, presejalno testiranje posameznih enot darovane krvi in plazme ter zbrane plazme na specifične markerje okužb in uporaba učinkovitih postopkov za odstranjevanje oz. inaktivacijo virusov v proizvodnem procesu. Kljub tem ukrepom pa ne moremo povsem izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužbe pri uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme. To velja tudi za še neznane ali na novo odkrite viruse ter za druge povzročitelje bolezni.

Uvedeni ukrepi veljajo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so virusi HIV, HBV in HCV, ter proti virusu brez ovojnice HAV. Ti ukrepi pa so lahko omejene vrednosti proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečnicah (zaradi okužbe ploda) in pri posameznikih z imunskimi pomanjkljivostmi ali povečano eritropoezo (npr. hemolitično anemijo).

Za bolnike, ki redno ali večkrat prejemajo zdravila z inhibitorjem faktorja VIII, ki so izdelana iz človeške plazme, vključno z zdravilom FEIBA, je priporočljivo primerno cepljenje (proti hepatitisu A in B).

Natrij

500 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 40 mg natrija na vialo, kar ustreza 2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in znaša 2 g.

1000 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 80 mg natrija na vialo, kar ustreza 4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in znaša 2 g.

2500 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 200 mg natrija na vialo, kar ustreza 10 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zadostnih in dobro nadzorovanih študij kombinirane ali zaporedne uporabe zdravila FEIBA in rekombinantnega faktorja VIIa, antifibrinolitikov ali emicizumaba ni na voljo. Pri uporabi sistemskih antifibrinolitikov, kot sta traneksamična kislina in aminokaprojska kislina, med zdravljenjem z zdravilom FEIBA je treba upoštevati možnost nastanka tromboemboličnih dogodkov. Antifibrinolitikov torej ne smete uporabljati še približno 6 do 12 ur po prejemu zdravila FEIBA.

Sodeč po razpoložljivih podatkih in vitro in kliničnih opazovanjih v primeru sočasne uporabe rekombinantnega faktorja VIIa ne moremo izključiti možnosti za pojav interakcij med zdravili (ki bi lahko vodile do nastanka tromboemboličnega dogodka).

Klinične izkušnje iz kliničnega preskušanja z emicizumabom kažejo, da pri zdravljenju z emicizumabom obstaja možnost medsebojnega delovanja, če je zdravilo FEIBA uporabljeno kot del režima zdravljenja za prebojne krvavitve, ki lahko povzročijo tromboembolične dogodke in trombotično mikroangiopatijo (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Podatki o uporabi zdravila FEIBA pri nosečnicah in doječih materah niso na voljo. Zdravnik mora torej pretehtati morebitna tveganja in zdravilo FEIBA predpisati le, če je nujno potrebno, pri čemer mora upoštevati, da je v času nosečnosti in poporodnega obdobja povečano tveganje za tromboembolične dogodke in je več zapletov nosečnosti povezanih s povečanim tveganjem za nastanek DIC.

Študije razmnoževanja pri živalih za zdravilo FEIBA niso bile opravljene in vpliv zdravila FEIBA na plodnost ni bil ugotovljen v nadzorovanih kliničnih preskušanjih.

Za informacije o okužbi s parvovirusom B19 glejte poglavje 4.4.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo FEIBA nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo FEIBA lahko sproži preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, med katere sodijo urtikarija, angioedem, težave s prebavili, bronhospazem in padec krvnega tlaka. Te reakcije so lahko hude in celo

sistemske (npr. anafilaksija z urtikarijo in angioedemom, bronhospazmom in cirkulatornim šokom). Glejte tudi poglavje 4.4 Preobčutljivostne reakcije.

Neželeni učinki, podani v tem poglavju, so bili prijavljeni v okviru farmakovigilance med trženjem zdravila in tudi v 2 študijah uporabe zdravila FEIBA za zdravljenje krvavitev pri pediatričnih in odraslih bolnikih s hemofilijo A ali B in z zaviralci faktorjev VIII ali IX. V eno študijo so vključili tudi bolnike s pridobljeno hemofilijo zaradi zaviralcev faktorja VIII (2 od 49 bolnikov).

Dodani so bili še neželeni učinki iz tretje študije, ki je primerjala uporabo zdravila FEIBA za preventivno zdravljenje z zdravljenjem po potrebi.

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom:

| | |
|--------------|---|
| zelo pogosti | ≥ 1/10 |
| pogosti | ≥ 1/100 do <1/10 |
| občasni | ≥ 1/1000 do <1/100 |
| redki | ≥ 1/10.000 do <1/1000 |
| zelo redki | <1/10.000 |
| neznana | ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov. |

| Neželeni učinki | | |
|---|--|--|
| Razvrstitev po organskih sistemih | Prednostni izraz po veljavni klasifikaciji MeDRA | Kategorija pogostnosti* |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | diseminirana znotrajžilna koagulacija (DIC) povečanje titra inhibitorjev (anamnestični odziv) ^a | neznana neznana |
| Bolezni imunskega sistema | preobčutljivost ^c urtikarija anafilaktična reakcija | pogosti neznana neznana |
| Bolezni živčevja | parestezije hipestezija trombotična možganska kap embolična možganska kap glavobol ^c somnia omotica ^b disgevizija | neznana neznana neznana neznana pogosti neznana pogosti neznana |
| Srčne bolezni | srčni infarkt tahikardija | neznana neznana |
| Žilne bolezni | tromboza venska tromboza arterijska tromboza embolija (tromboembolični zapleti) hipotenzija ^c hipertenzija pordelost | neznana neznana neznana neznana pogosti neznana neznana |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | pljučna embolija bronhospazem piskanje v pljučih kašelj dispneja | neznana neznana neznana neznana neznana |
| Bolezni prebavil | bruhanje driska neprijeten občutek v trebuhu navzeja | neznana neznana neznana neznana |

| | | |
|---|---|---|
| Bolezni kože in podkožja | občutek odrevenelosti obraza angioedem urtikarija pruritus izpuščaj ^c | neznana neznana neznana neznana pogosti |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | bolečina na mestu injiciranja občutek splošnega slabega počutja občutek vročine mrzlica zvišana telesna temperatura bolečine v prsih neprijeten občutek v prsih | neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana |
| Preiskave | padeč krvnega tlaka pozitivna protitelesa proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B ^c | neznana pogosti |

* Na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče podati natančne ocene pogostnosti teh neželenih učinkov.

^a Povečanje titra inhibitorjev (anamnestični odziv) [ni najprimernejši izraz po MedDRA] je povečanje titra predhodno obstoječih inhibitorjev, ki nastopi po dajanju zdravila FEIBA. Glejte poglavje 4.4.

^b Neželeni učinki, prijavljeni v prvotni študiji in v preventivni študiji. Navedena pogostnost je samo iz preventivne študije.

^c Neželeni učinki, prijavljeni v preventivni študiji. Navedena pogostnost je iz preventivne študije.

Reakcije na razred zdravil

Med druge simptome preobčutljivostnih reakcij na pripravke plazme sodita letargija in nemir.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri uporabi velikih odmerkov zdravila FEIBA je lahko povečano tveganje za trombotične in tromboembolične dogodke (vključno z DIC, miokardnim infarkt, vensko trombozo in pljučno embolijo). Nekateri od tromboemboličnih dogodkov so bili prijavljeni pri uporabi odmerkov nad 200 enot/kg ali pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za tromboembolične dogodke. Če opazite znake ali simptome trombotičnih ali tromboemboličnih dogodkov, je treba nemudoma ustaviti infuzijo in uvesti ustrezne diagnostične in terapevtske ukrepe. Glejte poglavje 4.4.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: faktorji koagulacije krvi, **oznaka ATC:** B02BD03

Čeprav so zdravilo FEIBA razvili v zgodnjih sedemdesetih letih prejšnjega stoletja in je bila njegova značilnost zaviranja inhibitorjev faktorja VIII dokazana *in vitro* in *in vivo*, je mehanizem delovanja zdravila še vedno predmet znanstvenih razprav. Kot so ugotovili pri določitvah njegove aktivnosti, je zdravilo FEIBA sestavljeno iz cimogenov protrombinskega kompleksa, ki imajo tako koagulantno (protrombinski faktorji VII, IX, X) kot antikoagulantno (protein C) delovanje, v sorazmerno enaki meri kot umetno določena enota jakosti zdravila FEIBA, vendar je njegova vsebnost koagulantnega encima sorazmerno nizka. Zdravilo FEIBA torej vsebuje proencime faktorjev protrombinskega kompleksa, a samo zelo majhne količine njihovih aktivacijskih produktov, pri čemer je največja vsebnost faktorja VIIa. [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].

Trenutna znanstvena dela kažejo, da imajo pri delovanju zdravila FEIBA pomembno vlogo specifične sestavine aktiviranega protrombinskega kompleksa, in sicer protrombin (F II) in aktivirani faktor X (FXa). [Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. Factor Xa and Prothrombin: Mechanism of Action of FEIBA. Vox Sang. 77: 72-79, 1999]

Zdravilo FEIBA zaustavlja krvavitve tako, da sproži nastajanje in olajša nastajanje trombina. Pri tem procesu je bistvenega pomena nastajanje protrombinaznega kompleksa. Več biokemičnih *in vitro* in *in vivo* študij je pokazalo, da imata faktor Xa in protrombin ključno vlogo pri delovanju zdravila FEIBA. Ugotovili so, da je protrombinazni kompleks glavno tarčno mesto za zdravilo FEIBA. Poleg protrombina in faktorja Xa pa zdravilo FEIBA vsebuje tudi druge beljakovine protrombinskega kompleksa, ki bi tudi lahko prispevali k doseganju hemostaze pri bolnikih z inhibitorji.

Zdravljenje bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX so omejene zaradi redkosti te bolezni. Pet bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji so zdravili z zdravilom FEIBA v kliničnih preskušanjih bodisi po potrebi, preventivno ali pri kirurških posegih:

V prospektivni odprti randomizirani vzporedni klinični študiji pri bolnikih s hemofilijo A ali B s konstantno visokimi titri inhibitorjev (090701, PROOF) so 36 bolnikov randomizirali bodisi v skupino za 12-mesečno \pm 14 dni preventivno zdravljenje ali v skupino za zdravljenje po potrebi. 17 bolnikov na preventivnem kraku zdravljenja je prejelo 85 ± 15 e./kg zdravila FEIBA vsak drugi dan, 19 bolnikov v kraku zdravljenja po potrebi pa je njihov zdravnik zdravil individualno. Dva bolnika s hemofilijo B z inhibitorji sta bila zdravljeni v kraku zdravljenja po potrebi in en bolnik s hemofilijo B je bil zdravjen v kraku preventivnega zdravljenja.

Mediana vrednost ABR (annualized bleeding rate - letno določene pogostnosti krvavitev) za vse vrste krvavitev pri bolnikih v kraku preventivnega zdravljenja (mediana vrednost ABR = 7,9) je bila nižja kot pri bolnikih v kraku zdravljenja po potrebi (mediana vrednost ABR = 28,7), kar pomeni 72,5 % zmanjšanje mediane vrednosti ABR med obema krakoma zdravljenja.

V drugi zaključeni prospektivni neintervencijski študiji nadzora perioperativne uporabe zdravila FEIBA (PASS-INT-003, SURF) je bilo pri 23 bolnikih opravljenih skupaj 34 kirurških posegov. Večina teh bolnikov (18) je imelo prirojeno hemofilijo A z inhibitorji, dva sta imela hemofilijo B z inhibitorji in trije so imeli pridobljeno hemofilijo A z inhibitorji. Trajanje izpostavljenosti zdravilu FEIBA je bilo od 1 do 28 dni, s srednjo vrednostjo 9 dni in mediano vrednostjo 8 dni. Srednja vrednost kumulativnega odmerka

je bila 88.347 e. in mediana vrednost odmerka je bila 59,000 e. Pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji je znašala najdaljša izpostavljenost zdravilu FEIBA 21 dni in največji uporabljeni odmerek je znašal 7324 e.

Poleg tega je na voljo 36 poročil o primerih, pri katerih je bilo zdravilo FEIBA uporabljeno za zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX (24 bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji je bilo zdravljenih po potrebi, štirje bolniki s hemofilijo B z inhibitorji so bili zdravljeni preventivno in osem bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji je bilo zdravljenih zaradi kirurškega posega).

Obstajajo tudi osamljena poročila o uporabi zdravila FEIBA pri zdravljenju bolnikov s pridobljenimi inhibitorji faktorjev X, XI in XIII.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ker je mehanizem delovanja zdravila FEIBA še vedno predmet razprav, ni mogoče natančno določiti njegovih farmakokinetičnih lastnosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi študij akutne toksičnosti pri miših z eksperimentalno izbitim genom za faktor VIII in običajnih miših ter pri podganah, pri čemer so bili uporabljeni odmerki večji od največjega dnevnega odmerka za ljudi (> 200 enot/kg telesne mase), lahko zaključimo, da so neželeni učinki, ki so se pojavili v povezavi z jemanjem zdravila FEIBA, večinoma posledica hiperkoagulacije zaradi farmakoloških lastnosti zdravila.

Študij toksičnosti zdravila pri njegovi večkratni uporabi v poskusih na živalih so praktično neizvedljive zaradi motenj, ki jih povzročata nastajanje protiteles na heterologne beljakovine.

Ker človeški koagulacijski faktorji ne štejejo za kancerogene ali mutagene, eksperimentalnih študij na živalih, še posebej na heterolognih vrstah, ni bilo treba izvesti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek: natrijev klorid
 natrijev citrat

Vehikel: voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen z vehiklom, ki je naveden v poglavju 6.6.

Kot pri vseh ostalih pripravkih za koagulacijo krvi se lahko tudi pri zdravilu FEIBA zmanjšata njegova učinkovitost in prenašanje, če ga mešamo z drugimi zdravili. Priporočljivo je, da pred in po uporabi zdravila FEIBA sperete skupni venski kanal s primerno raztopino, npr. z izotonično fiziološko raztopino. Koagulacijski faktorji, pridobljeni iz človeške plazme, se lahko adsorbirajo na notranje površine nekaterih vrst pripomočkov za injiciranje ali infundiranje. Če se to zgodi, lahko povzroči neuspeh zdravljenja, zato smete skupaj z zdravilom FEIBA uporabljati samo odobrene plastične infuzijske pripomočke.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za 3 ure pri sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega stališča velja, da je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda njegove rekonstitucije preprečuje tveganje za mikrobnobno kontaminacijo (nadzorovani in validirani aseptični pogoji). Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren sam uporabnik.

Rekonstituiranega zdravila ne smete vrniti nazaj v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Prašek je v viali iz površinsko obdelanega, brezbarvnega stekla (hidrolitični razred I za pakiranje 500 e. in 2500 e.; hidrolitični razred II za pakiranje 1000 e.). Vehikel je v viali iz površinsko obdelanega, brezbarvnega stekla (hidrolitični razred I za 10 ml, 20 ml in 50 ml). Viali sta zaprti z zamaškoma iz butilne gume.

Zdravilo FEIBA 50 e./ml je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1 x 500 e.
- 1 x 1000 e.
- 1 x 2500 e.

Pakiranje 500 e. / 1000 e. vsebuje bodisi:

- 1 vialo zdravila FEIBA prašek za raztopino za infundiranje s 500 e./1000 e.
- 1 vialo z 10 ml/20 ml vode za injekcije
- 1 brizgo za enkratno uporabo
- 1 iglo za enkratno uporabo
- 1 iglo z metuljčkom in sponko
- 1 filtrsko iglo
- 1 pretočno iglo
- 1 odzračevalno iglo

ali

- 1 vialo zdravila FEIBA prašek za raztopino za infundiranje s 500 e./1000 e.
- 1 vialo z 10 ml/20 ml vode za injekcije
- 1 pripomoček BaxJect II Hi-Flow
- 1 brizgo za enkratno uporabo
- 1 iglo za enkratno uporabo
- 1 iglo z metuljčkom in sponko

Pakiranje 2500 e. vsebuje:

- 1 vialo zdravila FEIBA prašek za raztopino za infundiranje z 2500 e.
- 1 vialo z 50 ml vode za injekcije
- 1 pripomoček BaxJect II Hi-Flow
- 1 brizgo za enkratno uporabo
- 1 iglo za enkratno uporabo
- 1 iglo z metuljčkom in sponko

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo FEIBA morate rekonstituirati neposredno pred uporabo. Raztopino morate nato uporabiti takoj, saj pripravek ne vsebuje konzervansov.

Nežno obračajte sistem, dokler se ne raztopi vsa učinkovina. Pazite, da se bo zdravilo FEIBA popolnoma raztopilo, ker bo sicer skozi filter pripomočka prešlo manj enot zdravila FEIBA.

Po rekonstituciji je treba pred uporabo raztopino pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

Odrprtih vsebnikov ne smete znova uporabiti.

Zdravila ne smete uporabiti, če je bila predrta njegova sterilna zaščita, če je ovojnina poškodovana ali če so vidni znaki kvarjenja.

Uporabljajte le priloženo vodo za injekcije in priloženi set za rekonstitucijo. Če uporabljate druge pripomočke in ne priloženih, morate uporabiti ustrezen filter z velikostjo por najmanj 149 µm.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

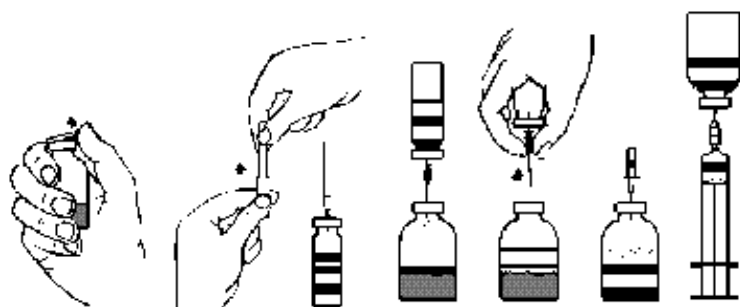
Rekonstitucija praška za pripravo raztopine za infundiranje z iglami:

1. Ogrejte zaprto vialo z vehiklom (voda za injekcije) na sobno temperaturo oz. največ +37 °C, če je potrebno.
2. Snemite zaščitni pokrovček z viala s praškom in viala z vehiklom (slika A) ter razkužite gumijaste zamaške na obeh vialah.
3. Odvijte zaščitni pokrovček na enem koncu priložene pretočne igle, da ga odprete. Snemite ga in vbodite iglo skozi gumijasti zamašek viala z vehiklom (sliki B in C).
4. Snemite zaščitni pokrovček z drugega konca pretočne igle in pri tem pazite, da se ne boste dotaknili nezaščitene konca!
5. Obrnite vialo z vehiklom in vbodite prosti konec pretočne igle skozi gumijasti zamašek na viali s praškom (slika D). Vakuum bo povlekel vehikel v vialo s praškom.
6. Prekinite povezavo med vialama tako, da iztaknete pretočno iglo iz viala s praškom (slika E). Nežno obračajte vialo s praškom, da se bo prašek hitreje raztopil.
7. Ko končate rekonstitucijo praška, vbodite priloženo odzračevalno iglo v zamašek (slika F) in morebitna pena bo izginila. Iztaknite odzračevalno iglo.

Infundiranje zdravila

1. Odvijte en konec zaščitnega pokrovčka s priložene filtrske igle, da ga odprete. Snemite ga in postavite iglo na sterilno brizgo za enkratno uporabo. Posesajte raztopino v brizgo (slika G).

2. Snemite filtrsko iglo z brizge in s priloženim infuzijskim setom (ali iglo za enkratno uporabo) počasi intravensko infundirajte raztopino.



slika A slika B slika C slika D slika E slika F slika G

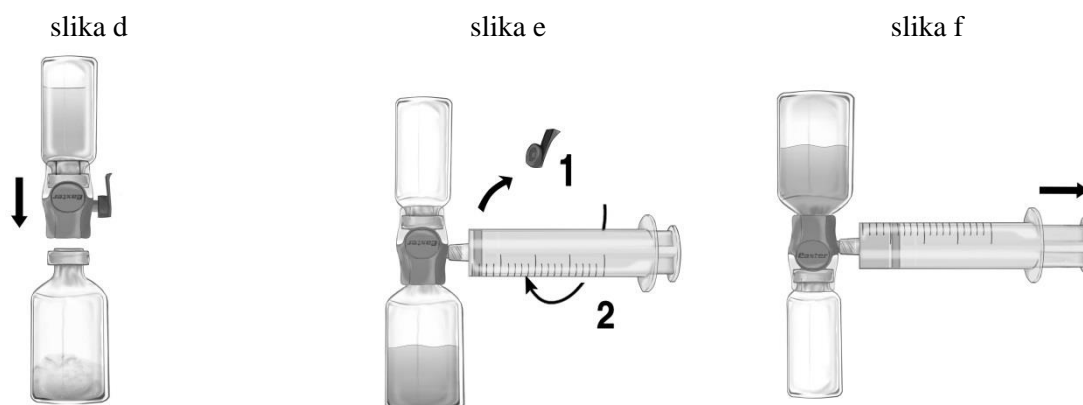
Rekonstitucija praška za pripravo raztopine za infundiranje s pripomočkom BAXJECT II Hi-Flow:

1. Oglejte neodprto vialo z vehiklom (voda za injekcije) na sobno temperaturo (od 15 °C do 25 °C), na primer z uporabo vodne kopeli za nekaj minut (največja dovoljena temperatura 37 °C), če je potrebno.
2. Snemite zaščitni pokrovček z viale s praškom in viale z vehiklom ter razkužite gumijasta zamaška na obeh vialah. Postavite viali na ravno površino.
3. Odprite pakiranje pripomočka BAXJECT II Hi-Flow z odluščenjem zaščitne folije in pri tem pazite, da se ne boste dotaknili vsebine pakiranja (slika a). V tem trenutku pretočnega pripomočka še ne vzemite iz pakiranja.
4. Obrnite pakiranje okoli in potisnite prosojno plastično konico skozi gumijasti zamašek na viali z vehiklom (slika b). Zdaj odstranite ovojnino s pripomočka BAXJECT II Hi-Flow (slika c). Ne snemite modrega zaščitnega pokrovčka s pripomočka BAXJECT II Hi-Flow.
5. Obrnite sistem, ki ga sestavljata pripomoček BAXJECT II Hi-Flow in viala z vehiklom, tako da bo viala zgoraj. Potisnite vijoličasto konico pripomočka BAXJECT II Hi-Flow skozi vialo z zdravilom FEIBA. Vakuum bo povlekel vehikel v vialo z zdravilom FEIBA (slika d).
6. Nežno obračajte celoten pripomoček, da se bo prašek raztopil, vendar ga pri tem ne smete stresati. Preverite, ali se je zdravilo FEIBA povsem raztopilo, saj lahko v nasprotnem primeru zdravilna učinkovina ostane na filtru pripomočka.



Infundiranje

- 1) Snemite modri zaščitni pokrovček s pripomočka BAXJECT II Hi-Flow. Trdno postavite brizgo na pripomoček BAXJECT II Hi-Flow. **PRI TEM VANJO NE SMETE POVLEČI ZRAKA** (slika e). Močno priporočamo uporabo brizge z nastavkom luer lock (pri postavitvi obračajte brizgo v smeri urnega kazalca do položaja Stop), da boste zagotovili tesno povezavo med brizgo in pripomočkom BAXJECT II Hi-Flow.
- 2) Obrnite pripomoček tako, da bo raztopljeno zdravilo zgoraj. Posesajte raztopljeno zdravilo v brizgo s POČASNIM vlečenjem bata nazaj in pri tem pazite, da boste skozi celoten postopek vlečenja ohranjali tesno povezavo med pripomočkom BAXJECT II Hi-Flow in brizgo (slika f).
- 3) Snemite brizgo.
- 4) Če pride do penjenja zdravila v brizgi, počakajte, da se pena posede. S priloženim infuzijskim setom (ali iglo za enkratno uporabo) počasi intravensko infundirajte raztopino.



Hitrost infundiranja ne sme preseči 2 e. zdravila FEIBA/kg telesne mase v minuti.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00605/003-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 7. 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 5. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 11. 2020