

Uputa o lijeku: informacije za korisnika

FEIBA 100 U/ml prašak i otapalo za otopinu za infuziju

proteini ljudske plazme koji djeluju protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je FEIBA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek FEIBA
3. Kako primjenjivati lijek FEIBA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek FEIBA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. ŠTO JE FEIBA I ZA ŠTO SE KORISTI

FEIBA je lijek koji se proizvodi iz ljudske plazme i koji omogućava zaustavljanje krvarenja, čak ako su pojedini koagulacijski faktori sniženi ili nedostaju.

FEIBA se koristi za liječenje krvarenja u bolesnika s hemofilijom A s inhibitorima.

FEIBA se koristi za liječenje krvarenja u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima, ako drugo specifično liječenje nije dostupno.

FEIBA se također koristi za profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A s inhibitorima koji su iskusili značajno krvarenje ili su izloženi visokom riziku od značajnog krvarenja.

Osim toga, FEIBA se može koristiti za liječenje krvarenja u bolesnika koji nemaju hemofiliju ali imaju stečene inhibitore koagulacijskog faktora VIII.

FEIBA se može koristiti u svim dobnim skupinama.

2. ŠTO MORATE ZNATI PRIJE NEGO POČNETE PRIMJENJIVATI LIJEK FEIBA

Obavijestite svog liječnika ako znate da imate bilo kakve alergije.

Obavijestite svog liječnika ako ste na ishrani sa smanjenim unosom natrija.

Nemojte uzimati lijek FEIBA

U sljedećim slučajevima FEIBA se smije koristiti samo ako se ne očekuje odgovor na liječenje odgovarajućim koncentratom koagulacijskog faktora, npr. zbog visokog titra inhibitora.

- ako ste alergični (preosjetljivi) na proteine ljudske plazme koji djeluju protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

- ako imate diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK). (DIK = potrošna koagulopatija, po život opasno stanje kod kojeg dolazi do pretjeranog zgrušavanja krvi s izraženim stvaranjem krvnih ugrušaka u krvnim žilama. Posljedica toga je potrošnja koagulacijskih faktora u cijelom tijelu.).
- u slučaju srčanog udara, akutne tromboze i/ili embolije: lijek FEIBA smije se primjenjivati samo u slučajevima krvarenja opasnih po život.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek FEIBA jer se mogu javiti reakcije preosjetljivosti, što je slučaj sa svim lijekovima proizvedenim iz ljudske plazme koji se daju intravenski. Kako biste mogli čim prije prepoznati alergijsku reakciju, morate biti svjesni potencijalnih ranih simptoma reakcije preosjetljivosti kao što su:

- eritem (crvenilo kože)
- kožni osip
- koprivnjača (urtikarija)
- svrbež po cijelom tijelu
- oticanje usana i jezika
- otežano disanje/zaduha
- stezanje u prsima
- opća nelagoda
- omaglica
- pad krvnog tlaka

Ostali simptomi reakcija preosjetljivosti na lijekove proizvedene iz plazme uključuju letargiju i nemir.

Ako Vam se pojavi jedan ili više od ovih simptoma, odmah prekinite infuziju i bez odgode se obratite liječniku. Navedeni simptomi mogu biti rani pokazatelji anafilaktičkog šoka. Teški simptomi zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć.

Liječnik će ponovno dati lijek FEIBA bolesnicima u kojih se sumnja na preosjetljivost na lijek ili bilo koji drugi njegov sastojak, samo nakon pažljive procjene očekivane koristi i rizika od ponovnog davanja, i/ili očekivanja izostanka reakcije pri primjeni druge preventivne terapije ili drugog lijeka.

- ako primijetite znatne promjene u krvnom tlaku ili brzini pulsa, poteškoće s disanjem, kašalj ili bol u prsima, odmah prekinite infuziju i obratite se liječniku. Vaš liječnik će poduzeti odgovarajuće dijagnostičke i terapijske mjere.
- u bolesnika s hemofilijom s inhibitorima ili stečenim inhibitorima koagulacijskih faktora. Uslijed liječenja lijekom FEIBA, u tih bolesnika može biti povećana sklonost krvarenju uz istodobno povećan rizik od tromboze.

Tijekom liječenja lijekom FEIBA javili su se trombotski i tromboembolijski događaji, uključujući diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK), vensku trombozu, plućnu emboliju, srčani udar i moždani udar. Istodobna primjena rekombinantnog faktora VIIa vjerojatno povećava rizik za razvoj tromboembolijskog događaja. Neki od tromboembolijskih događaja javili su se u slučaju primjene visokih doza lijeka FEIBA.

U ispitivanju provedenom od strane druge kompanije radi procjene emicizumaba (lijek za sprječavanje krvarenja u bolesnika s hemofilijom A), neki bolesnici koji su patili od probojnog krvarenja liječeni su lijekom FEIBA kako bi se kontroliralo krvarenje te je nekoliko od tih bolesnika razvilo trombotsku mikroangiopatiju (TMA). TMA je ozbiljno i moguće po život opasno stanje. Kada ljudi imaju takvo stanje može doći do oštećenja stijenki krvnih žila te se mogu razviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama. U nekim slučajevima to može uzrokovati oštećenje bubrega i drugih organa. U slučaju probojnog krvarenja tijekom profilakse emicizumabom odmah se javite svom nadležnom liječniku ili Centru za liječenje hemofilije.

Kada se lijekovi proizvode iz ljudske krvi ili plazme, provode se određene mjere kako bi se spriječio prijenos uzročnika infekcija na bolesnika. Te mjere uključuju pažljiv odabir davatelja krvi i plazme kako bi se osiguralo da se isključe pojedinci koji su pod rizikom da prenose infekcije te ispitivanje svake pojedine donacije i sakupljene plazme („pool“ plazme) na prisutnost virusa/infekcija. Proizvođači ovakvih lijekova također primjenjuju korake u postupku obrade krvi ili plazme kojima se inaktiviraju ili uklanjaju virusi. Unatoč navedenom, primjenom lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti rizik prijenosa uzročnika infekcija. To se također odnosi na nepoznate viruse ili na nove viruse ili ostale vrste infekcija.

Nabrojene mjere se smatraju učinkovitima protiv virusa s ovojnicom, kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus i hepatitis C virus te virusa bez ovojnice, kao što je hepatitis A virus. Ove mjere mogu biti ograničeno učinkovite protiv virusa bez ovojnice kao što je parvovirus B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna u trudnica (infekcija ploda) te u pojedinaca s oslabljenim imunološkim sustavom ili nekim oblicima anemije (npr. anemija srpastih stanica ili hemolitička anemija).

Vaš liječnik Vam može preporučiti da se cijepite protiv hepatitisa A i B ako redovito ili ponavljano primete lijekove protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII dobivene iz ljudske plazme.

Nakon primjene visokih doza lijeka FEIBA, prolazno povišenje pasivno prenesenih antitijela na površinski antigen hepatitis B virusa može dovesti do pogrešnog tumačenja pozitivnog rezultata serološkog testiranja.

FEIBA je lijek proizveden iz plazme te može sadržavati tvari koje reagiraju kada se primijene putem infuzije u bolesnika uzrokujući prisustvo izohemaglutinina (antitijela koja uzrokuju adheziju crvenih krvnih stanica (eritrocita) od druge osobe). Taj proces može dovesti do pogrešnog rezultata krvnih pretraga.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada primite dozu lijeka FEIBA zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenim brojevima serije.

Djeca

Iskustvo primjene lijeka FEIBA u djece ispod 6 godina starosti je ograničeno; potrebno je primijeniti isti režim doziranja kao u odraslih, ali prilagoditi ga kliničkom stanju djeteta.

Drugi lijekovi i FEIBA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja kombinirane ili sekvencijalne primjene lijeka FEIBA i rekombinantnog faktora VIIa, antifibrinolitika ili emicizumaba. Mora se uzeti u obzir moguća pojava trombotskih događaja kada se primjenjuju sistemski antifibrinolitici kao što su traneksamatna kiselina i aminokaproatna kiselina tijekom liječenja lijekom FEIBA. Stoga se antifibrinolitici ne smiju primjenjivati približno 6 do 12 sati nakon primjene lijeka FEIBA.

Sukladno dostupnim *in vitro* podacima i kliničkim opažanjima ne može se isključiti moguća interakcija u slučaju istodobne primjene rekombinantnog FVIIa, što potencijalno rezultira tromboembolijskim događajem. Obavijestite svog liječnika ako ćete biti liječeni lijekom FEIBA nakon što ste primili emicizumab (lijek za sprječavanje krvarenja u bolesnika s hemofilijom A) jer je potrebno uzeti u obzir specifična upozorenja i mjere opreza. Vaš liječnik će Vas morati pažljivo nadzirati.

Kao i s ostalim koagulacijskim pripravcima krvi, FEIBA se ne smije miješati s drugim lijekovima prije primjene jer djelotvornost i podnošljivost lijeka mogu biti narušene. Savjetuje se ispratiti zajednički pristup veni fiziološkom otopinom prije i nakon infuzije lijeka FEIBA.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Vaš će liječnik odlučiti smije li se FEIBA primijeniti tijekom trudnoće ili dojenja. Zbog povećanog rizika od tromboze tijekom trudnoće, FEIBA se smije davati samo pod strogim nadzorom liječnika i samo ako je to apsolutno neophodno. Informacije o infekciji parvovirusom B19 nalaze se u dijelu Upozorenja i mjere opreza.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne postoje pokazatelji koji bi ukazivali da FEIBA može imati utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

FEIBA sadrži natrij

500 U

Ovaj lijek sadrži približno 40 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 2% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

1000 U

Ovaj lijek sadrži približno 80 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 4% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

2500 U

Ovaj lijek sadrži približno 200 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 10% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. KAKO PRIMJENJIVATI LIJEK FEIBA

Rekonstituirajte FEIBA prašak s priloženim otapalom i primijenite pripremljenu otopinu intravenski.

Uvijek primijenite lijek FEIBA točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzimajući u obzir težinu Vašeg poremećaja zgrušavanja krvi, mjesto i težinu krvarenja, kao i Vaše opće stanje i odgovor na ovaj lijek, liječnik je odredio dozu kao i raspored primanja ovog lijeka za Vas osobno. Nikako ne mijenjajte dozu i raspored primanja koje Vam je propisao liječnik i nemojte na vlastitu inicijativu prestati koristiti ovaj lijek.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako imate dojam da je učinak lijeka FEIBA prejak ili preslab.

Prema potrebi, zagrijte lijek na sobnu ili tjelesnu temperaturu prije primjene.

FEIBA se treba pripremiti tek neposredno prije primjene. Nakon pripreme, otopinu je potrebno iskoristiti odmah (budući da lijek ne sadrži konzervanse).

Lagano rotirajte bočicu dok se sav prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak FEIBA potpuno otopi, jer će u protivnom manje FEIBA jedinica proći kroz filtar uređaja.

Otopine koje su zamućene ili imaju talog ne smiju se upotrijebiti.

Jednom otvorene bočice ne smiju se čuvati za ponovljenu primjenu.

Smije se koristiti jedino priložena voda za injekcije i priloženi komplet za pripremu otopine.

Ako se ne koristi priloženi komplet, već drugi proizvodi, obavezno koristite odgovarajući filtar s veličinom pora od najmanje 149 µm.

Lijek se ne smije koristiti ako su njegov sterilni zaštitni sustav ili pakiranje oštećeni ili ako postoje znakovi dotrajalosti.

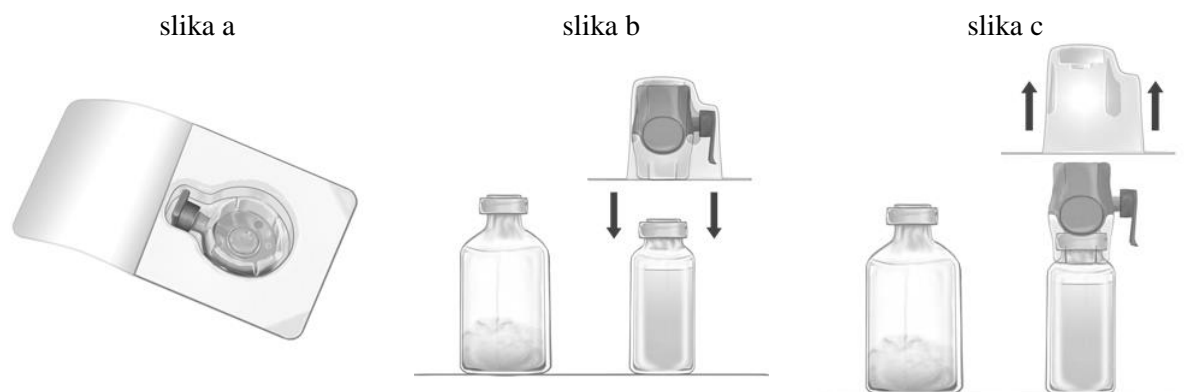
Ne odlagati u hladnjak nakon rekonstitucije.

Nakon rekonstitucije lijeka FEIBA, injiciranje ili primjenu infuzije treba započeti odmah i mora biti završena unutar tri sata nakon rekonstitucije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Otapanje praška za pripremu otopine za infuziju s BAXJECT II Hi-Flow uređajem za pripremu otopine:

1. Zagrijte neotvorenu bočicu s otapalom (voda za injekcije) na sobnu temperaturu ili prema potrebi do najviše + 37 °C, npr. zagrijavanjem na vodenoj kupelji tijekom nekoliko minuta.
2. Uklonite zaštitne kapice s bočice s praškom i bočice s otapalom i dezinficirajte gumene čepove na obje bočice. Stavite bočice na ravnu površinu.
3. Otvorite zaštitni pokrov s pakiranja uređaja BAXJECT II Hi-Flow, pazeći da pri tome ne dodirnete sadržaj pakiranja (slika a). Za sada ne vadite uređaj iz pakiranja.
4. Okrenite pakiranje te ubodite prozirni plastični šiljak kroz gumeni čep bočice s otapalom (slika b). Sad skinite pakiranje s uređaja BAXJECT II Hi-Flow (slika c). Ne uklanjajte zaštitni plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II Hi-Flow.
5. Bočicu s otapalom, na koju je pričvršćen uređaj BAXJECT II Hi-Flow, okrenite naopako tako da bočica s otapalom bude iznad uređaja. Ubodite ljubičasti plastični šiljak kroz gumeni čep bočice s lijekom FEIBA. Otapalo će zbog vakuuma prijeći u bočicu s lijekom FEIBA (slika d).
6. Lagano rotirajte (ali nemojte mućkati) cijeli sklop dok se prašak ne otopi. Pobrinite se da se prašak FEIBA potpuno otopi, jer u protivnom djelatna tvar neće moći proći kroz filtar uređaja.



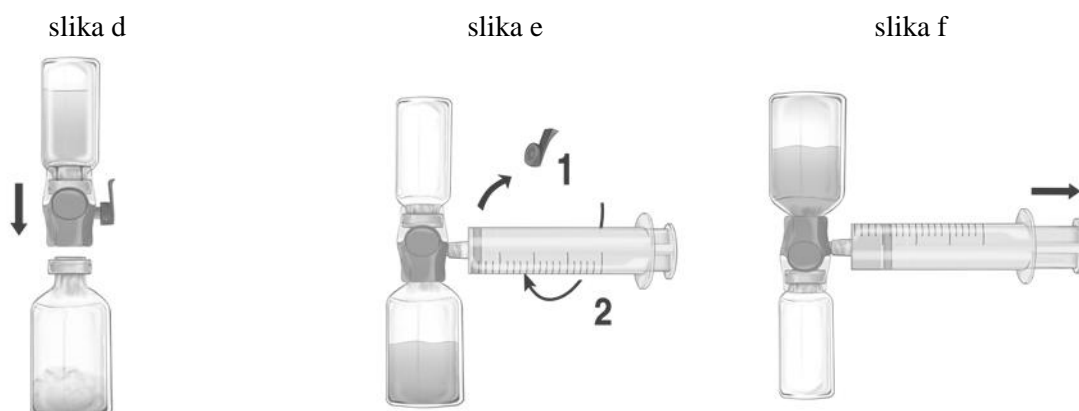
Infuzija

Tijekom cijelog postupka koristite aseptičku tehniku!

- 1) Uklonite plavi zaštitni zatvarač s uređaja BAXJECT II Hi-Flow. Uzmite štrcaljku i pričvrstite je čvrsto na uređaj BAXJECT II Hi-Flow. **NE SMIJETE UVUĆI ZRAK U ŠTRCALJKU** (slika e). Kako biste osigurali čvrstu povezanost između štrcaljke i uređaja BAXJECT II Hi-Flow, osobito se preporučuje korištenje štrcaljke s navojem (okrenite štrcaljku u smjeru kazaljke na satu do kraja).
- 2) Okrenite sklop štrcaljke i uređaja tako da bočica s otopljenim praškom bude na vrhu. Uvucite pripremljenu otopinu u štrcaljku **POLAGANO** izvlačeći potisnik imajući u vidu da štrcaljka

bude čvrsto pričvršćena na uređaj BAXJECT II Hi-Flow tijekom cijelog postupka izvlačenja (slika f).

- 3) Odspojite štrcaljku.
- 4) Ako se otopina počne pjeniti u štrcaljki, pričekajte dok pjena ne nestane. Polako injicirajte otopinu intravenski, koristeći priloženi pribor za infuziju.



Brzina infuzije ne smije biti veća od 10 U FEIBA/kg tjelesne težine po minuti.

Ako primite više lijeka FEIBA nego što ste trebali:

Odmah o tome obavijestite svog liječnika. Predoziranje lijekom FEIBA može povećati rizik od neželjenih događaja kao što su tromboembolija (stvaranje krvnog ugruška s otpuštanjem ugruška u krvne žile), potrošna koagulopatija (DIK) ili srčani udar. Neki od navedenih tromboembolijskih događaja pojavili su se pri dozama većim od 200 U/kg/dan ili u bolesnika s ostalim rizičnim čimbenicima za tromboembolijske događaje. U slučaju pojave znakova ili simptoma trombotskih i tromboembolijskih događaja, infuzija se mora odmah zaustaviti i moraju se uvesti odgovarajuće dijagnostičke i terapijske mjere.

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

Preosjetljivost, glavobolja, omaglica, sniženi krvni tlak, osip, pozitivna antitijela na površinski antigen hepatitis B virusa.

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji krvi i limfnog sustava: potrošna koagulopatija (DIK), povećanje titra inhibitora

Poremećaji imunološkog sustava: anafilaktičke reakcije, koprivnjača po cijelom tijelu (urtikarija)

Poremećaji živčanog sustava: osjećaj utrnulosti u udovima (hipoestezija), neuobičajeni ili smanjeni osjeti (parestezija), moždani udar (zbog tromboze ili embolije), izrazita pospanost (somnolencija), promijenjen osjet okusa (dizgeuzija)

Srčani poremećaji: srčani udar (infarkt miokarda), osjećaj lupanja srca (tahikardija)

Krvožilni poremećaji: stvaranje krvnog ugruška s otplavlivanjem ugruška u krvne žile (tromboembolijski događaji, venska i arterijska tromboza), povišeni krvni tlak (hipertenzija), navale crvenila

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: začepljenje plućne arterije (plućna embolija), sužavanje dišnih putova (bronhospazam), piskanje pri disanju, kašalj, nedostatak zraka (dispneja)

Poremećaji probavnog sustava: povraćanje, proljev, nelagoda u trbuhu, mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: osjećaj utrnulosti lica, oticanje lica, jezika i usana (angioedem), koprivnjača po cijelom tijelu (urtikarija), svrbež (pruritus)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: bol na mjestu injekcije, opće loše osjećanje, osjećaj vrućine, zimica, vrućica, bol u prsima, nelagoda u prsima

Pretrage: pad krvnog tlaka, povišene razine fibrin D-dimera u krvi

Brza intravenska infuzija može uzrokovati probadajuću bol i osjećaj utrnulosti lica i ekstremiteta kao i pad krvnog tlaka.

Srčani udar se pojavljivao nakon primjene doza koje su prelazile preporučene najveće dnevne doze i/ili kod prolongirane primjene i/ili u slučaju prisutnosti rizičnih čimbenika tromboembolije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. KAKO ČUVATI LIJEK FEIBA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. SADRŽAJ PAKIRANJA I DRUGE INFORMACIJE

Što FEIBA sadrži

Prašak

- Djelatna tvar po bočici su proteini ljudske plazme koji djeluju protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII.
- 1 ml sadrži 100 U aktivnosti protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII.
- FEIBA 100 U/ml dostupna je u tri različita pakiranja:
 - Pakiranje od 500 U FEIBA sadrži 500 jedinica (U – engl. *Unit*) aktivnosti protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII u 200 – 600 mg proteina ljudske plazme
 - Pakiranje od 1000 U FEIBA sadrži 1000 jedinica (U – engl. *Unit*) aktivnosti protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII u 400 – 1200 mg proteina ljudske plazme.
 - Pakiranje od 2500 U FEIBA sadrži 2500 jedinica (U – engl. *Unit*) aktivnosti protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII u 1000 – 3000 mg proteina ljudske plazme.

FEIBA također sadrži koagulacijske faktore II, IX i X koji su uglavnom u neaktiviranom obliku kao i aktivirani koagulacijski faktor VII. Antigen koagulacijskog faktora VIII (FVIII C:Ag) kao i faktori kalikrein-kinin sustava, ako su uopće prisutni, pojavljuju se u tragovima.

- Drugi sastojci su natrijev klorid i natrijev citrat.

Otapalo

- voda za injekcije.

Kako FEIBA izgleda i sadržaj pakiranja

Lijek je u obliku liofiliziranog praška ili smrvljene krutine bijele do gotovo bijele ili blijedo zelene boje. pH vrijednost pripremljene otopine spremne za primjenu je između 6,5 i 7,3.

Prašak i otapalo dolaze u staklenim bočicama koje su zatvorene gumenim čepovima.

Pakiranje: 1 x 500 U
1 x 1000 U
1 x 2500 U

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Sadržaj pakiranja:

- 1 bočica s 500 U / 1000 U / 2500 U FEIBA praška za otopinu za infuziju
- 1 bočica s 5 ml / 10 ml / 25 ml vode za injekcije
- 1 BAXJECT II Hi-Flow uređaj za pripremu otopine
- 1 štrcaljka za jednokratnu uporabu
- 1 leptirić igla sa stezaljkom

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

Proizvođač:

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

Predstavnik nositelja odobrenja za Republiku Hrvatsku:

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Ivana Lučića 2a
10 000 Zagreb
Tel.: 01 3778896

Ovaj lijek je odobren u državama članicama Europskog gospodarskog prostora pod sljedećim nazivima:

Austrija

FEIBA 100 E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Bugarska

FEIBA 100 U/ml powder and solvent for solution for infusion

Cipar

FEIBA 100 U/ml κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

Češka

FEIBA

Danska

Feiba

Estonija

FEIBA 100 U/ML

Finska

Feiba

Njemačka

Feiba 500 E koncentrat

Feiba 1000 E koncentrat

Feiba 2500 E koncentrat

Grčka

FEIBA 100 U/ml κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

Hrvatska

FEIBA 100 U/ml prašak i otapalo za otopinu za infuziju

Irska

FEIBA 100 U/ml powder and solvent for solution for infusion

Litva

Feiba 100 V/ml pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Latvija

Feiba 100 V/ml miltelīai ir tirpiklis infuzinām tirpalui

Malta

Feiba 100 U/ml powder and solvent for solution for infusion

Nizozemska

Feiba 100 E/ML, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Norveška

Feiba

Rumunjska

FEIBA 100 U/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Slovačka

FEIBA 100 U/ml prašok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Slovenija

FEIBA 100 e./ml prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Španjolska

FEIBA 100 U/ml polvo y disolvente para solución para perfusión

Švedska

Feiba 100 enheter/ml pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

Način i mjesto izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u lipnju 2024.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liječenje ovim lijekom smiju započeti i nadzirati samo liječnici s iskustvom u liječenju poremećaja koagulacije.

Doziranje

Doziranje i trajanje liječenja ovise o težini poremećaja hemostaze, mjestu i opsežnosti krvarenja te bolesnikovom kliničkom stanju.

Pri doziranju i određivanju učestalosti primjene potrebno se uvijek voditi kliničkom djelotvornošću za svaki pojedinačni slučaj.

Kao opća smjernica, preporučuje se doza od 50 – 100 U lijeka FEIBA po kg tjelesne težine; pojedinačna doza od 100 U/kg tjelesne težine i najveća dnevna doza od 200 U/kg tjelesne težine ne smiju se prekoračiti, osim u slučajevima kada je zbog težine krvarenja opravdana primjena viših doza.

Zbog specifičnosti u svakog pojedinog bolesnika, odgovor na lijek koji djeluje protiv inhibitora može varirati te u određenom stanju krvarenja u nekih bolesnika odgovor na jedan lijek može biti nedovoljan, dok na drugi može biti odgovarajući. Ako je nedovoljan odgovor na jedan lijek koji djeluje protiv inhibitora, potrebno je uzeti u razmatranje primjenu drugog lijeka.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo primjene lijeka FEIBA u djece ispod 6 godina starosti je ograničeno; potrebno je primijeniti isti režim doziranja kao u odraslih, ali prilagoditi ga kliničkom stanju djeteta.

1) Spontano krvarenje

Krvarenje u zglobovima, mišićima i mekim tkivima

Kod manjih do umjerenih krvarenja preporučuje se doza od 50 – 75 U/kg tjelesne težine u razmacima od 12 sati. Liječenje je potrebno nastaviti sve do nastupa jasnog kliničkog poboljšanja, kao što je popuštanje bolova, smanjenje otoka ili povećanje mobilnosti zgloba.

Kod teških krvarenja u mišićima i mekim tkivima, kao što su retroperitonealna krvarenja, preporučuje se doza od 100 U/kg tjelesne težine u razmacima od 12 sati.

Krvarenje u sluznicama

Preporučuje se doza od 50 U/kg tjelesne težine u razmacima od 6 sati uz pažljivi nadzor bolesnika (vizualni nadzor krvarenja, ponovljena određivanja hematokrita). Ako krvarenje ne prestane, doza se može povećati na 100 U/kg tjelesne težine. Ipak, najveća dnevna doza od 200 U/kg tjelesne težine ne smije se prekoračiti.

Ostala teška krvarenja

Za teška krvarenja, kao što su krvarenja središnjeg živčanog sustava, preporučuje se doza od 100 U/kg tjelesne težine u razmacima od 12 sati. U pojedinačnim slučajevima, FEIBA se može primjenjivati u razmacima od 6 sati do pojave jasnog kliničkog poboljšanja. (Najveća dnevna doza od 200 U/kg tjelesne težine ne smije se prekoračiti!)

2) Kirurški zahvati

U kirurškim intervencijama može se prije samog zahvata primijeniti početna doza od 100 U/kg tjelesne težine, a sljedeća doza od 50 – 100 U/kg tjelesne težine može se primijeniti nakon 6 – 12 sati. Doza održavanja nakon kirurškog zahvata, 50 – 100 U/kg tjelesne težine, može se primijeniti u razmacima od 6 – 12 sati; doziranje, razmaci između primjene doza kao i trajanje liječenja prije i nakon zahvata trebaju biti u skladu sa zahtjevima samog kirurškog postupka, općim stanjem bolesnika i kliničkom djelotvornošću u svakom pojedinačnom slučaju. (Najveća dnevna doza od 200 U/kg tjelesne težine ne smije se prekoračiti!)

3) Profilaksa u bolesnika s hemofilijom A s inhibitorima

- **Profilaksa krvarenja u bolesnika s visokim titrom inhibitora i učestalim krvarenjima nakon što liječenje metodom indukcije imunotolerancije (ITI – engl. *immune tolerance induction*) nije bilo uspješno ili kad liječenje tom metodom nije indicirano:**
preporučuje se doza od 70 – 100 U/kg tjelesne težine svaki drugi dan. Doza se prema potrebi može povećati do 100 U/kg tjelesne težine po danu ili se može postupno sniziti.
- **Profilaksa krvarenja u bolesnika s visokim titrom inhibitora tijekom liječenja metodom indukcije imunotolerancije (ITI):**
FEIBA se može primijeniti istodobno s koagulacijskim faktorom VIII, u dozi od 50 – 100 U/kg tjelesne težine, dva puta na dan sve dok se titar inhibitora koagulacijskog faktora VIII ne smanji do < 2 BU*.

*1 Bethesda jedinica (BU – engl. *Bethesda Unit*) definira se kao količina antitijela koja će inhibirati 50% aktivnosti koagulacijskog faktora VIII u inkubiranoj plazmi (2 sata na 37 °C).

4) Primjena lijeka FEIBA u posebnih skupina bolesnika

Lijek FEIBA se također koristio u kombinaciji s koncentratom koagulacijskog faktora VIII, u dugotrajnom liječenju kako bi se postiglo potpuno i trajno uklanjanje inhibitora koagulacijskog faktora VIII.

Nadzor

U slučaju neodgovarajućeg odgovora na lijek, preporučuje se određivanje broja trombocita, jer se smatra da je za djelotvornost lijeka nužan dovoljan broj funkcionalno intaktnih trombocita.

Zbog kompleksnog mehanizma djelovanja, nije dostupno izravno praćenje djelatnih tvari. Ispitivanja koagulacije kao što su vrijeme zgrušavanja pune krvi (WBCT – engl. *whole blood coagulation time*), tromboelastogram (TEG – engl. *thromboelastogram*, r-vrijednost) te aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT – *activated partial thromboplastin time*) obično ukazuju samo na

blago smanjenje i ne moraju nužno odgovarati kliničkoj djelotvornosti. Stoga ova ispitivanja imaju mali značaj u nadzoru liječenja lijekom FEIBA.

Način primjene

FEIBA se primjenjuje sporom infuzijom intravenski. Lijek FEIBA potrebno je primijeniti pri brzini infuzije od 2 U/kg tjelesne težine po minuti. U bolesnika koji su primjenu infuzije od 2 U/kg tjelesne težine po minuti dobro podnijeli, brzina infuzije pri sljedećoj primjeni može se povećati do najviše 10 U/kg tjelesne težine po minuti.

FEIBA se mora rekonstituirati neposredno prije primjene. Nakon rekonstitucije, otopinu je potrebno iskoristiti odmah (budući da lijek ne sadrži konzervanse). Otopine koje su zamucene ili imaju talog ne smiju se upotrijebiti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Nadzor liječenja

Pojedinačne doze od 100 U/kg tjelesne težine i dnevne doze od 200 U/kg tjelesne težine ne smiju se prekoračiti. Bolesnike koji primaju 100 U/kg tjelesne težine ili više mora se posebno pratiti, osobito zbog mogućeg razvoja DIK-a i/ili akutne koronarne ishemije i simptoma drugih trombotskih i tromboembolijskih događaja. Visoke doze lijeka FEIBA smiju se davati samo onoliko dugo koliko je apsolutno neophodno da se zaustavi krvarenje.

U slučaju klinički značajnih promjena krvnog tlaka ili brzine pulsa, respiratornog distresa, kašlja ili boli u prsima, infuzija se mora odmah zaustaviti i moraju se uvesti odgovarajuće dijagnostičke i terapijske mjere. Značajni laboratorijski indikatori razvoja DIK-a su smanjenje vrijednosti fibrinogena, smanjeni broj trombocita i/ili postojanje raspadnih produkata fibrina/fibrinogena (FDP – engl. *fibrin/fibrinogen degradation products*). Ostali pokazatelji za DIK su nedvojbeno produženo trombinsko vrijeme, protrombinsko vrijeme ili aPTT. U bolesnika s hemofilijom s inhibitorima ili sa stečenim inhibitorima koagulacijskih faktora VIII, IX i/ili XI, aPTT je produžen zbog podležće bolesti.

Primjena lijeka FEIBA bolesnicima s inhibitorima može rezultirati početnim anamnestičkim porastom razina inhibitora. Inhibitori se tijekom vremena mogu smanjiti nakon kontinuirane primjene lijeka FEIBA. Klinički i literaturni podaci ukazuju da djelotvornost lijeka FEIBA nije smanjena.

Bolesnici s hemofilijom s inhibitorima ili sa stečenim inhibitorima koagulacijskih faktora koji su liječeni lijekom FEIBA, mogu imati povećanu sklonost krvarenju kao i povećani rizik od tromboze u isto vrijeme.

Laboratorijska ispitivanja i klinička djelotvornost

In vitro ispitivanja, kao što su aPTT, vrijeme zgrušavanja pune krvi (WBCT) i tromboelastogram (TEG) kao dokaz djelotvornosti ne moraju odgovarati kliničkoj slici. Stoga pokušaji normaliziranja tih vrijednosti povećanjem doze lijeka FEIBA ne mogu biti uspješni te se čak strogo odbacuju zbog potencijalnog rizika od razvoja DIK-a uzrokovanog predoziranjem.

Značaj broja trombocita

U slučaju neodgovarajućeg odgovora na liječenje lijekom FEIBA, preporučuje se kontrola broja trombocita, jer se dovoljan broj funkcionalno intaktnih trombocita smatra neophodnim za djelotvornost lijeka FEIBA.

Liječenje hemofilije B u bolesnika s inhibitorima

Iskustvo u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima koagulacijskog faktora IX je ograničeno zbog toga što se radi o rijetkoj bolesti. Tijekom kliničkih ispitivanja pet bolesnika s hemofilijom B s

inhibitorima bilo je liječeno lijekom FEIBA bilo po potrebi, bilo profilaktički ili zbog kirurških intervencija:

U prospektivnom otvorenom, randomiziranom, paralelnom kliničkom ispitivanju u bolesnika s hemofilijom A ili B s trajno visokim titrom inhibitora (090701, PROOF), 36 bolesnika bilo je randomizirano ili u skupinu s profilaktičkim liječenjem tijekom 12 mjeseci \pm 14 dana ili u skupinu s liječenjem po potrebi. 17 bolesnika u skupini s profilaktičkim liječenjem primilo je 85 ± 15 U/kg lijeka FEIBA koji je primjenjivan svaki drugi dan i 19 bolesnika u skupini s liječenjem po potrebi liječeno je individualno sukladno procjeni liječnika. Dvoje bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima liječeno je u skupini s liječenjem po potrebi i jedan bolesnik s hemofilijom B liječen je u skupini s profilaktičkim liječenjem. Medijan ABR (engl. *annualized bleeding rate*) za sve vrste epizoda krvarenja u bolesnika u skupini s profilaktičkim liječenjem (medijan ABR = 7,9) bio je manji nego u bolesnika u skupini s liječenjem po potrebi (medijan ABR = 28,7), što iznosi do 72,5% smanjenja u medijanima ABR-a između skupina.

U drugom završenom prospektivnom ne-intervencijskom ispitivanju perioperativne primjene lijeka FEIBA (PASS-INT-003, SURF), provedena su ukupno 34 kirurška postupka u 23 bolesnika. Većina bolesnika (18) imala je kongenitalnu hemofiliju A s inhibitorima, dvoje bolesnika imalo je hemofiliju B s inhibitorima i troje bolesnika imalo je stečenu hemofiliju A s inhibitorima. Izlaganje lijeku FEIBA trajalo je od 1 do 28 dana, s prosjekom od 9 dana i medijanom od 8 dana. Prosječna kumulativna doza iznosila je 88 347 U i medijan doza bio je 59 000 U. Najdulje izlaganje lijeku FEIBA u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima bilo je 21 dan s najvećom primijenjenom dozom od 7324 U. Osim toga, dostupno je 36 prikaza slučaja kad se lijek FEIBA koristio u liječenju i prevenciji epizoda krvarenja u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima koagulacijskog faktora IX (24 bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima bilo je liječeno po potrebi, četiri bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima primala su profilaktično liječenje te je osam bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima bilo liječeno zbog kirurškog postupka).

U prospektivnom otvorenom, randomiziranom, križnom kliničkom ispitivanju (091501), ispitivana je podnošljivost i sigurnost lijeka FEIBA rekonstituiranog u redovnom volumenu ili volumenu smanjenom za 50% te pri većim brzinama infuzija u bolesnika s hemofilijom s inhibitorima. Trideset tri bolesnika su primila terapiju, a dvadeset osam bolesnika je završilo ispitivanje. U ispitivanju, lijek FEIBA bio je rekonstituiran u 50% smanjenom volumenu (100 U/ml koncentraciji) i primijenjen intravenskom infuzijom pri brzinama infuzije od 2, 4 i 10 U/kg/min u označenoj dozi od 85 U/kg \pm 15 U/kg u svih bolesnika. Primarne mjere ishoda bile su podnošljivost i sigurnost lijeka FEIBA primijenjen u 50% smanjenom volumenu (povećana koncentracija) pri standardnim i većim brzinama infuzije. Ispitivanje je pokazalo dobru podnošljivost lijeka primijenjen u većim koncentracijama (100 U/ml) i pri većim brzinama infuzije (4 i 10 U/kg/min) te je sigurnosni profil bio usporediv s označenom dozom od 85 U/kg \pm 15 U/kg. Bolesnici koji su primili lijek FEIBA u 50% smanjenom volumenu (povećana koncentracija) pri standardnoj brzini infuzije od 2 U/kg/min imali su slične stope štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (eng. *Treatment Emergent Adverse Events*, TEAE) u usporedbi s bolesnicima koji su primili redovni volumen (50 U/ml koncentracija) s istom brzinom infuzije. Nisu prijavljeni štetni događaji nastali tijekom liječenja ni pri brzinama infuzije od 4 U/kg/min. Bolesnici koji su lijek primili u 50% smanjenom volumenu (100 U/ml) pri brzini infuzije od 10 U/kg/min doživjeli su 1 povezan, ne-ozbiljan štetni događaj nastao tijekom liječenja. Dodatno, bolesnici koji su lijek primili u 50% smanjenom volumenu (povećana koncentracija) pri većim brzinama infuzije od 4 i 10 U/kg/min nisu doživjeli bilo koji ozbiljan štetni događaj nastao tijekom liječenja, bilo koju reakciju preosjetljivosti, bilo koju reakciju na mjestu primjene infuzije, bilo koje trombotski štetni događaj nastao tijekom liječenja ili bilo koji drugi štetni događaj nastao tijekom liječenja, a koje bi doveo do prestanka primjene lijeka ili prekida ispitivanja. Općenito, štetni događaji nastali tijekom liječenja primijećeni tijekom ispitivanja bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka FEIBA u bolesnika s hemofilijom s inhibitorima.

U otvorenom, nekontroliranom, neintervencijskom opservacijskom postautorizacijskom ispitivanju sigurnosti lijeka FEIBA (PASS-EU-006), 75 bolesnika (prosječne dobi 34,8 godina, 70 muškaraca i 5 žena), od kojih je 73 imalo hemofiliju A s inhibitorima i 2 hemofiliju B s inhibitorima, liječeni su lijekom FEIBA. Od 65 bolesnika s kongenitalnom hemofilijom, 63 bolesnika imala su kongenitalnu

hemofiliju A, a 2 bolesnika imala su kongenitalnu hemofiliju B. Na početku ispitivanja, 43 bolesnika primila su lijek FEIBA za profilaksu, a 32 bolesnika primilo je lijek FEIBA za liječenje na zahtjev. Veće brzine infuzije (> 2 U/kg/min) primijenjene su u 6 pedijatrijskih bolesnika u dobi između 11 mjeseci i 11 godina i u 5 adolescenata u dobi od 13 do 16 godina.

Od 320 infuzija s dostupnom brzinom infuzije u 7 pedijatrijskih i 6 adolescentnih bolesnika, bilo je 129 infuzija (40,3%) u 2 bolesnika (oba pedijatrijska) s brzinom infuzije > 10 U/kg/min, 26 infuzija (8,1%) u 7 bolesnika (4 pedijatrijska; 3 adolescentna) s brzinom infuzije > 4 i ≤ 10 U/kg/min, 135 infuzija (42,2%) u 7 bolesnika (3 pedijatrijska; 4 adolescentna) s brzinom infuzije > 2 i ≤ 4 U/kg/min i 30 infuzija (9,4%) u 3 bolesnika (1 pedijatrijski; 2 adolescentna) s brzinom infuzije ≤ 2 U/kg/min.

Također su dostupni pojedini izvještaji o primjeni lijeka FEIBA u liječenju bolesnika sa stečenim inhibitorima koagulacijskih faktora X, XI i XIII.