

## UPUTA O LIJEKU: INFORMACIJE ZA KORISNIKA

### FEIBA 50 U/ml

#### prašak i otapalo za otopinu za infuziju

**Djelatna tvar:** 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 svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako imaju simptome jednake Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

#### U ovoj uputi:

1. Što je FEIBA 50 U/ml i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek FEIBA 50 U/ml
3. Kako primjenjivati lijek FEIBA 50 U/ml
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek FEIBA 50 U/ml
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. ŠTO JE FEIBA 50 U/ml 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.

### 2. ŠTO MORATE ZNATI PRIJE NEGO POČNETE PRIMJENJIVATI LIJEK FEIBA 50 U/ml

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 bilo koji sastojak lijeka FEIBA.
- Ako imate diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK). (DIK = potrošna koagulopatija, po život opasno stanje kod kojeg dolazi do pretjerane koagulacije krvi s izraženim stvaranjem

krvnih ugrušaka u krvnim žilama. Posljedica toga je potrošnja koagulacijskih faktora u cijelom tijelu.)

- U slučaju infarkta miokarda, 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, infarkt miokarda 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 donatora krvi i plazme (kako bi se osiguralo da se isključe pojedinci koji su pod rizikom da prenose infekcije) i 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 navedenome, 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 primite 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.

### **Drugi lijekovi i FEIBA**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli 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 isprati zajednički pristup veni fiziološkom otopinom prije i nakon infuzije lijeka FEIBA.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

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 40 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakoj bočici. To odgovara 2% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

1000 U

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

2500 U

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

### **3. KAKO PRIMJENJIVATI LIJEK FEIBA 50 U/ml**

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

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

Uzimajući u obzir težinu Vašeg poremećaja koagulacije, 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 filter 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 filter 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.

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

#### **Za pakiranje s iglama**

##### **Otapanje praška za pripremu otopine za infuziju s iglama:**

Tijekom cijelog postupka koristite aseptičku tehniku!

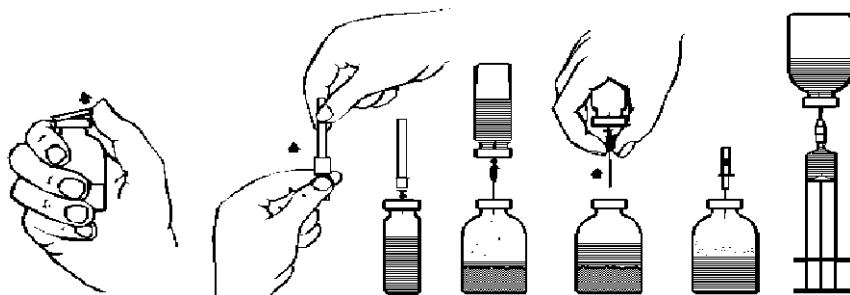
1. Zagrijte neotvorenu bočicu s otapalom (voda za injekcije) na sobnu temperaturu, prema potrebi do najviše 37°C.

- Uklonite zaštitne kapice s bočice s praškom i bočice s otapalom (slika A) i dezinficirajte gumene čepove na obje bočice.
- Okretanjem i povlačenjem uklonite zaštitni pokrov s jednog kraja priložene igle za prijenos i oslobođenu stranu igle ubodite kroz gumeni čep bočice s otapalom (slike B i C).
- Uklonite zaštitni pokrov s drugog kraja igle za prijenos pazeći da pri tome ne dirate oslobođeni dio!
- Okrenite naopako bočicu s otapalom te ubodite slobodni kraj igle za prijenos kroz gumeni čep na bočici s praškom (slika D). Zbog vakuuma će otapalo prijeći u bočicu s praškom.
- Nakon što je otapalo potpuno prešlo u bočicu s praškom, odvojite dvije bočice izvlačeći iglu za prijenos iz bočice s praškom (slika E). Lagano rotirajte bočicu s praškom kako biste ubrzali otapanje praška.
- Nakon potpunog otapanja, ubodite priloženu iglu za odzračivanje kroz gumeni čep (slika F) i sva pjena će nestati. Izvadite iglu za odzračivanje.

### Infuzija:

Tijekom cijelog postupka koristite aseptičku tehniku!

- Okretanjem i povlačenjem uklonite zaštitni pokrov s priložene filter igle te namjestite iglu na sterilnu štrcaljku za jednokratnu uporabu. Uvucite otopinu u štrcaljku (slika G).
- Odspojite filter iglu sa štrcaljke i polako injicirajte otopinu intravenski, koristeći priloženi pribor za infuziju (ili priloženu iglu za jednokratnu uporabu).



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

### Za pakiranje s BAXJECT II Hi-Flow uređajem

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

- 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.
- Uklonite zaštitne kapice s bočice s praškom i bočice s otapalom i dezinficirajte gumene čepove na obje bočice. Stavite bočice na ravnu površinu.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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 filter uređaja.

slika a

slika b

slika c



### Infuzija:

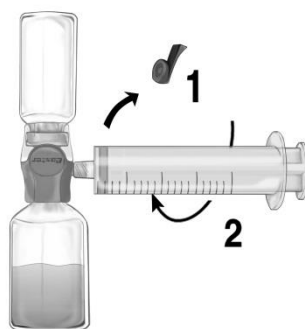
Tijekom cijelog postupka koristite aseptičku tehniku!

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 (ili priloženu iglu za jednokratnu uporabu).

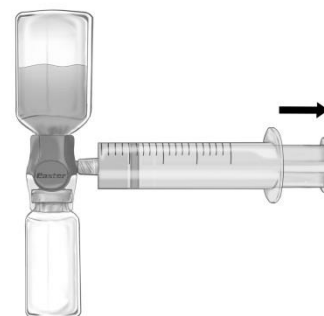
slika d



slika e



slika f



**Brzina infuzije ne smije biti veća od 2 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 infarkt miokarda. 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, FEIBA 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 (sommelencija), 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

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

Infarkt miokarda 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 50 U/ml**

Čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

FEIBA 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 50 U/ml sadrži

#### Prašak

- Djelatna tvar po bočici su proteini ljudske plazme koji djeluju protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII.
  - 1 ml sadrži 50 U aktivnosti protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII.
  - FEIBA 50 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 (F VIII 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 50 U/ml izgleda i sadržaj pakiranja

Lijek je u obliku praška ili smrvljene krutine bijele do gotovo bijele ili blijedo zelene boje. pH vrijednost pripremljene otopine spremne za primjenu je između 6,8 i 7,6.

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.

### Za pakiranje s iglama

#### Sadržaj pakiranja:

- 1 bočica s 500 U / 1000 U FEIBA praška za otopinu za infuziju
- 1 bočica s 10 ml / 20 ml vode za injekcije
- 1 štrcaljka za jednokratnu uporabu
- 1 igla za jednokratnu uporabu
- 1 leptirić igla sa stezaljkom
- 1 filter igla
- 1 igla za prijenos
- 1 igla za odzračivanje

### Za pakiranje s BAXJECT II Hi-Flow uređajem

#### Sadržaj pakiranja:

- 1 bočica s 500 U / 1000 U / 2500 U FEIBA praška za otopinu za infuziju
- 1 bočica s 10 ml / 20 ml / 50 ml vode za injekcije
- 1 BAXJECT II Hi-Flow uređaj za pripremu otopine
- 1 štrcaljka za jednokratnu uporabu



- 1 igla za jednokratnu uporabu
- 1 leptirić igla sa stezaljkom

**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:**

AGMAR d.o.o.  
Jakuševička ulica 4B  
10 000 Zagreb  
Tel.: 01 6610333

**Ovaj lijek je odobren u državama članicama Europskog gospodarskog prostora (EGP) pod sljedećim nazivima:**

<b>Austrija</b>	FEIBA 50 E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>Bugarska</b>	FEIBA 50 U/ml powder and solvent for solution for infusion
<b>Cipar</b>	FEIBA 50 U/ml κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση
<b>Danska</b>	Feiba
<b>Estonija</b>	FEIBA
<b>Finska</b>	Feiba
<b>Grčka</b>	FEIBA 50 U/ml κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση
<b>Hrvatska</b>	FEIBA 50 U/ml prašak i otapalo za otopinu za infuziju
<b>Irska</b>	FEIBA 50 U/ml powder and solvent for solution for infusion
<b>Norveška</b>	Feiba
<b>Rumunjska</b>	FEIBA 50 U/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
<b>Slovenija</b>	FEIBA 50 e./ml prašek in vehikel za raztopino za infundiranje
<b>Španjolska</b>	FEIBA 50 U/ml polvo y disolvente para solución para perfusión
<b>Švedska</b>	Feiba 50 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 prosincu 2021.**

-----  
**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 do 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, potrebno je uzeti u razmatranje primjenu drugog lijeka.

#### *Pedijatrijska populacija (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.

### **1) Spontano krvarenje**

#### **Krvarenje u zglobovima, mišićima i mekim tkivima**

Kod manjih do umjerenih krvarenja preporučuje se doza od 50 do 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 do 100 U/kg tjelesne težine može se primijeniti nakon 6 do 12 sati. Doza održavanja nakon kirurškog zahvata, 50 do 100 U/kg tjelesne težine, može se primijeniti u razmacima od 6 do 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 do 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 do 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 koncentratima 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. Brzina infuzije ne smije biti veća od 2 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 podležeće 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  $85 \pm 15$  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).

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