

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: proteini ljudske plazme koji djeluju protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII (engl. *Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity*).

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 U aktivnosti protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII u 200 – 600 mg proteina ljudske plazme.
- Pakiranje od 1000 U FEIBA sadrži 1000 U aktivnosti protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII u 400 – 1200 mg proteina ljudske plazme.
- Pakiranje od 2500 U FEIBA sadrži 2500 U 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) prisutan je u koncentraciji do 0,1 U/1 U lijeka FEIBA. Faktori kalikrein-kinin sustava, ako su uopće prisutni, pojavljuju se u tragovima.

* 1 jedinica (U – engl. *Unit*) lijeka FEIBA skraćuje aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT – engl. *activated partial thromboplastin time*) referentne plazme s inhibitorima koagulacijskog faktora VIII za 50% u odnosu na početnu vrijednost (engl. *blank* vrijednost).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

500 U

FEIBA sadrži približno 40 mg natrija po bočici.

1000 U

FEIBA sadrži približno 80 mg natrija po bočici.

2500 U

FEIBA sadrži približno 200 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli ili blijedo zeleni prašak. pH vrijednost pripremljene otopine spremne za primjenu je između 6,5 i 7,3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje krvarenja u bolesnika s hemofilijom A s inhibitorima.
- Liječenje krvarenja u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima, ako drugo specifično liječenje nije dostupno (vidjeti dio 5.1).
- Liječenje krvarenja u bolesnika koji nemaju hemofiliju, ali imaju stečene inhibitore koagulacijskog faktora VIII.
- Profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A s inhibitorima koji su iskusili značajno krvarenje ili su izloženi visokom riziku od značajnog krvarenja.

FEIBA se može koristiti u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje ovim lijekom smiju započeti i nadzirati 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. Vidjeti dio 4.4.

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

Za podatke o bolesnicima s hemofilijom B s inhibitorima koagulacijskog faktora IX, vidjeti dio 5.1.

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 aPTT obično ukazuju samo na blago smanjenje i ne moraju nužno odgovarati kliničkoj djelotvornosti. Stoga ova ispitivanja imaju mali značaj u nadzoru liječenja lijekom FEIBA. Vidjeti dio 4.4.

Način primjene

Lijek je potrebno rekonstituirati prema opisu u dijelu 6.6. i primijeniti 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. Vidjeti dio 5.1.

4.3 Kontraindikacije

FEIBA se ne smije primjenjivati u sljedećim slučajevima, ako su dostupne terapijske alternative:

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK).
- Akutna tromboza ili embolija (uključujući infarkt miokarda).

Vidjeti dio 4.4.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

UPOZORENJA

Reakcije preosjetljivosti

FEIBA može izazvati naglu pojavu reakcija preosjetljivosti alergijskog tipa koje su uključivale urtikariju, angioedem, gastrointestinalne manifestacije, bronhospazam i hipotenziju; ove reakcije mogu biti teške i sistemske (npr. anafilaksija s urtikarijom i angioedemom, bronhospazam i cirkulacijski šok). Postoje izvještaji o ostalim reakcijama na infuziju kao što su zimica, pireksija i hipertenzija.

Bolesnici moraju biti upoznati s ranim znacima reakcija preosjetljivosti kao npr. eritem, kožni osip, generalizirana urtikarija, pruritus, otežano disanje/dispneja, stezanje u prsima, opća nelagoda, omaglica i pad krvnog tlaka sve do alergijskog šoka.

U slučaju prvih znakova ili simptoma reakcije na infuziju/reakcije preosjetljivosti, primjenu lijeka FEIBA mora se odmah prekinuti i prema potrebi zatražiti liječničku pomoć.

Prilikom razmatranja ponovnog izlaganja lijeku FEIBA kod bolesnika sa sumnjom na preosjetljivost na lijek ili neku od sastavnih tvari, mora se oprezno procijeniti očekivanu korist ili rizik ponovne primjene, uzimajući pri tome u obzir bolesnikov poznati tip preosjetljivosti ili sumnju na isti (alergijski ili ne-alergijski) uz moguće dodatno liječenje i/ili preventivno liječenje ili liječenje nekim drugim lijekovima.

Trombotski i tromboembolijski događaji

Tijekom liječenja lijekom FEIBA zabilježeni su trombotski i tromboembolijski događaji, uključujući diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK), vensku trombozu, plućnu emboliju, infarkt miokarda i moždani udar.

Neki od navedenih događaja pojavili su se pri dozama većim od 200 U/kg/dan ili u bolesnika s ostalim rizičnim čimbenicima (uključujući DIK, uznapredovalu aterosklerotsku bolest, nagnječenja ili septikemiju) za tromboembolijske događaje. Istodobna primjena rekombinantnog faktora VIIa vjerojatno povećava rizik za razvoj tromboembolijskog događaja. Rizik od trombotskih i tromboembolijskih događaja može biti povećan uz primjenu visokih doza lijeka FEIBA. Moguće postojanje takvih rizičnih čimbenika potrebno je uvijek uzeti u obzir u bolesnika s prirodnim i stečenom hemofilijom.

Bolesnicima s povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija FEIBA se mora primjenjivati s osobitim oprezom i samo u slučaju kad druge terapijske mjere nisu dostupne. To uključuje između

ostalog bolesnike koji u anamnezi imaju koronarnu srčanu bolest, bolest jetre, DIK, arterijsku ili vensku trombozu, imobilizaciju nakon kirurškog zahvata, starije bolesnike i novorođenčad.

Trombotska mikroangiopatija (TMA) nije zabilježena u kliničkom ispitivanju s lijekom FEIBA. Slučajevi trombotske mikroangiopatije zabilježeni su u kliničkom ispitivanju s emicizumabom u kojem su ispitanici primili lijek FEIBA kao dio režima liječenja kod probojnog krvarenja (vidjeti kliničku raspravu u Europskom javnom izvješću (*EPAR- European Public Assessment Report*) za emicizumab; vidjeti također *Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:809-818*). Sigurnost i djelotvornost lijeka FEIBA kod probojnog krvarenja u bolesnika koji primaju emicizumab nije još ustanovljena. Stoga je potrebna procjena koristi i rizika primjene lijeka FEIBA u bolesnika koji primaju emicizumab te bolesnici moraju biti pod pomnim nadzorom liječnika (također vidjeti dio 4.5).

U slučaju pojave znakova ili simptoma trombotskih i tromboembolijskih događaja, infuzija se mora odmah zaustaviti i moraju se uvesti odgovarajuće dijagnostičke i terapijske mjere.

Pojedinačna doza od 100 U/kg tjelesne težine i dnevna doza od 200 U/kg tjelesne težine ne smije se prekoračiti, osim u slučajevima kada je zbog težine krvarenja opravdana primjena većih doza.

Kada se koristi za zaustavljanje krvarenja, lijek se smije primjenjivati samo onoliko dugo koliko je apsolutno neophodno za postizanje željenog učinka liječenja.

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.

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 je dovoljan broj funkcionalno intaktnih trombocita neophodan za djelotvornost lijeka FEIBA.

MJERE OPREZA

Trombotske i tromboembolijske komplikacije

U sljedećim slučajevima lijek FEIBA se primjenjuje samo ako se na liječenje odgovarajućim koncentratima koagulacijskog faktora ne može očekivati odgovor, npr. zbog visokog titra inhibitora i krvarenja opasnog po život ili rizika od krvarenja (npr. nakon traume ili kirurškog zahvata):

- Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK): laboratorijski nalazi i/ili klinički simptomi.
- Oštećenje jetre: zbog odgođenog klirensa aktiviranih koagulacijskih faktora, bolesnici s oštećenom funkcijom jetre imaju povećan rizik od razvoja DIK-a.
- Koronarna srčana bolest, akutna tromboza i/ili embolija.

Bolesnike koji primaju lijek FEIBA mora se pratiti na razvoj DIK-a, akutne koronarne ishemije i znakove i simptome drugih trombotskih ili tromboembolijskih događaja. Infuziju se mora odmah zaustaviti pri prvim znakovima ili simptomima trombotskih ili tromboembolijskih događaja i moraju se uvesti odgovarajuće dijagnostičke i terapijske mjere.

Neusklađen odgovor na lijekove koji djeluju protiv inhibitora

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.

Anamnestički odgovori

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.

Interferencija s laboratorijskim testovima

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 sadrži izohemaglutinine krvne grupe (anti-A i anti-B). Pasivno prenesena antitijela na površinski antigen eritrocita npr. A, B, D mogu interferirati s nekim serološkim ispitivanjima za antitijela eritrocita, kao što je antiglobulinski test (Coombsov test).

Pedijatrijska populacija

Prikazi slučajeva i ograničena klinička ispitivanja ukazuju da se FEIBA može primjenjivati djeci ispod 6 godina starosti. Potrebno je primijeniti isti režim doziranja kao u odraslih, ali prilagođeno kliničkom stanju djeteta.

Stariji

Postoje samo ograničeni klinički podaci o primjeni lijeka FEIBA u starijih bolesnika.

Profilaksa u bolesnika s hemofilijom B s inhibitorima

Budući da je ova bolest rijetka, dostupni su samo ograničeni klinički podaci o profilaksi krvarenja u bolesnika s hemofilijom B (literaturni prikazi slučajeva, n = 4, i podaci iz kliničkog ispitivanja profilakse 090701, n = 1).

Prijenos infektivnih uzročnika

Kako bi se spriječile infekcije koje bi mogle nastati zbog primjene lijekova koji su proizvedeni iz ljudske krvi ili plazme koriste se sljedeće standardne mjere: selekcija donora, probir individualnih donacija i sakupljene plazme („pool“ plazme) na prisutnost specifičnih markera infekcije te primjena učinkovitih koraka u proizvodnji kojima se inaktiviraju/uklanjaju virusi. Unatoč navedenome, kod primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti mogući prijenos infektivnih uzročnika. To se također odnosi na nepoznate ili novonastale viruse i ostale patogene.

Poduzete mjere se smatraju učinkovitima protiv virusa s ovojnicom, kao što su HIV, HBV i HCV te virusa bez ovojnice, npr. HAV. Poduzete mjere mogu biti ograničeno učinkovite protiv virusa bez ovojnice poput parvovirusa B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna u trudnica (fetalna infekcija) te u pojedinaca s imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. kod hemolitičke anemije).

U bolesnika koji redovito/ponavljano primaju lijekove dobivene iz ljudske plazme, uključujući i lijek FEIBA, potrebno je razmotriti odgovarajuće cijepljenje (protiv hepatitisa A i B).

Natrij

500 U

FEIBA sadrži približno 40 mg natrija po bočici, što odgovara 2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

1000 U

FEIBA sadrži približno 80 mg natrija po bočici, što odgovara 4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

2500 U

FEIBA sadrži približno 200 mg natrija po bočici, što odgovara 10% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja kombinirane ili sekvencijalne primjene lijeka FEIBA NF i rekombinantnog faktora VIIa, antifibrinolitika ili emicizumaba.

Mora se uzeti u obzir moguća pojava tromboembolijskih događaja kada se primjenjuju sustavni 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 štetnim događajem kao što je tromboembolijski događaj).

Kliničko iskustvo iz kliničkih ispitivanja s emicizumabom ukazuje na postojanje moguće interakcije s emicizumabom kada se lijek FEIBA primjenjivao kao dio režima liječenja kod probnog krvarenja što može rezultirati tromboembolijskim događajima i trombotskom mikroangiopatijom (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka FEIBA trudnicama. Liječnici moraju odvagati moguće rizike i propisati lijek FEIBA samo u slučaju jasne potrebe, a pri tome moraju uzeti u obzir

činjenicu da tijekom trudnoće i razdoblja nakon poroda postoji povećani rizik od tromboembolijskih događaja te je nekoliko komplikacija u trudnoći povezano s povećanim rizikom od DIK-a.

Dojenje

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka FEIBA u dojilja. Liječnici moraju odvagati moguće rizike i propisati lijek FEIBA samo u slučaju jasne potrebe, a pri tome moraju uzeti u obzir činjenicu da tijekom trudnoće i razdoblja nakon poroda postoji povećani rizik od tromboembolijskih događaja te je nekoliko komplikacija u trudnoći povezano s povećanim rizikom od DIK-a.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja lijeka FEIBA na životinjama u pogledu reproduktivne toksičnosti, a učinci lijeka FEIBA na plodnost nisu utvrđeni u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Vidjeti dio 4.4 za informacije o infekciji parvovirusom B19.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

FEIBA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

FEIBA može izazvati naglu pojavu reakcija preosjetljivosti alergijskog tipa koje su uključivale urtikariju, angioedem, poremećaje gastrointestinalnog sustava, bronhospazam i pad krvnog tlaka; ove reakcije mogu biti teške i sustavne (npr. anafilaksija s urtikarijom i angioedemom, bronhospazam i cirkulatorni šok). Vidjeti također dio 4.4. Reakcije preosjetljivosti.

Nuspojave navedene u ovom dijelu zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet kao i tijekom ispitivanja lijeka FEIBA koji se koristio u liječenju epizoda krvarenja u pedijatrijskih i odraslih bolesnika s hemofilijom A ili B i inhibitorima na faktore VIII ili IX. Jedno ispitivanje uključivalo je i bolesnike sa stečenom hemofilijom koji su imali inhibitore faktora VIII (2 od 49 bolesnika). Dodane su i nuspojave iz trećeg ispitivanja u kojem se uspoređivala profilaksa s liječenjem po potrebi.

Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način:

vrlo često	≥ 1/10
često	≥ 1/100 i < 1/10
manje često	≥ 1/1000 i < 1/100
rijetko	≥ 1/10 000 i < 1/1000
vrlo rijetko	< 1/10 000
nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Nuspojave		
Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni važeći MedDRA naziv	Učestalost*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) povećanje titra inhibitora (anamnestički odgovor) ^a	nepoznato nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost ^c urtikarija anafilaktička reakcija	često nepoznato nepoznato

Nuspojave		
Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni važeći MedDRA naziv	Učestalost*
Poremećaji živčanog sustava	parestezija hipestezija moždani udar zbog tromboze moždani udar zbog embolije glavobolja ^c sommelencija omaglica ^b dizgeuzija	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato često nepoznato često nepoznato
Srčani poremećaji	srčani infarkt tahikardija	nepoznato nepoznato
Krvožilni poremećaji	tromboza venska tromboza arterijska tromboza embolija (tromboembolijske komplikacije) hipotenzija ^c hipertenzija navale crvenila	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato često nepoznato nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	plućna embolija bronhospazam piskanje pri disanju kašalj dispneja	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje proljev nelagoda u abdomenu mučnina	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osjećaj utrnulosti lica angioedem urtikarija pruritus osip ^c	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injekcije opće loše osjećanje osjećaj vrućine zimica pireksija bol u prsištu nelagoda u prsištu	nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato nepoznato
Pretrage	pad krvnog tlaka pozitivan nalaz na antitijela na površinski antigen hepatitis B virusa ^c povišene razine fibin D-dimera	nepoznato često nepoznato

* Nije moguća precizna procjena učestalosti nuspojave iz dostupnih podataka.

^a Porast titra inhibitora (anamnestički odgovor) [nije preporučeni MedDRA izraz] je porast prethodno postojećeg titra inhibitora koji se javlja nakon primjene lijeka FEIBA. Vidjeti dio 4.4.

^b Nuspojave zabilježene u originalnom ispitivanju i ispitivanju profilakse. Prikazana učestalost odnosi se samo na ispitivanje profilakse.

^c Nuspojave zabilježene u ispitivanju profilakse. Prikazana učestalost odnosi se na ispitivanje profilakse.

Reakcije svojstvene ovoj skupini lijekova

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Rizik od trombotskih i tromboembolijskih događaja (uključujući DIK, infarkt miokarda, vensku trombozu i plućnu emboliju) može biti povećan uz primjenu visokih doza lijeka FEIBA. 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. Vidjeti dio 4.4.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, koagulacijski faktori krvi, **ATK oznaka:** B02BD03.

Iako je lijek FEIBA razvijen u ranim sedamdesetim godinama i premda je njegova aktivnosti protiv inhibitora koagulacijskog faktora VIII dokazana i *in vitro* i *in vivo*, princip njegovog djelovanja još uvijek je predmet znanstvenih rasprava. Prema saznanjima iz ispitivanja aktivnosti, FEIBA se sastoji od protrombinskog kompleksa zimogena koji su ujedno i prokoagulansi (protrombin FVII, FIX, FX) i antikoagulansi (protein C) i nalaze se u relativno jednakim količinama s proizvoljnom FEIBA jedinicom potentnosti, ali sadržaj prokoagulantnog enzima u njima je relativno nizak. Stoga, FEIBA sadrži proenzime faktora protrombinskog kompleksa, ali ujedno i vrlo male količine njihovih produkata aktivacije, pri čemu je sadržaj FVIIa najveći. [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].

Aktualne znanstvene studije ukazuje na ulogu specifičnih komponenti aktiviranog protrombinskog kompleksa, protrombina (F II) te aktiviranog koagulacijskog faktora X (FXa) u mehanizmu djelovanja lijeka FEIBA. [Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. Factor Xa and Prothrombin: Mechanism of Action of FEIBA. *Vox Sang.* 77: 72-79, 1999]

FEIBA kontrolira krvarenje indukcijom i olakšavanjem generiranja trombina, tj. postupka za koji je presudno stvaranje protrombinaza-kompleksa. Brojna biokemijska *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazala su da FXa i protrombin imaju kritičnu ulogu u aktivnosti lijeka FEIBA. Ustanovljeno je da je protrombinaza kompleks glavno ciljno mjesto za lijek FEIBA. Osim protrombina i FXa, FEIBA sadrži druge proteine protrombinskog kompleksa koji bi također mogli pridonijeti hemostazi u bolesnika s hemofilijom s inhibitorima.

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 profilaktičnim 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 perioperacijske 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 bila su liječena 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 rekonstituirane 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 $85 \text{ U/kg} \pm 15 \text{ U/kg}$ 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 $85 \text{ U/kg} \pm 15 \text{ U/kg}$. 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 štetan 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 koje ozbiljne štetne događaje nastale tijekom liječenja, bilo koje reakcije preosjetljivosti, bilo koje reakcije na mjestu primjene infuzije, bilo koje trombotske štetne događaje nastale tijekom liječenja ili bilo koje druge štetne događaje nastale tijekom liječenja, a koji bi doveli do prestanka primjene lijeka ili prekida ispitivanja. Općenito, nuspojave nastale tijekom liječenja primjećene tijekom ispitivanja bile 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.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kako je mehanizam djelovanja lijeka FEIBA još uvijek predmet rasprave, nije moguće donijeti zaključak o farmakokinetičkim svojstvima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iz ispitivanja akutne toksičnosti koja su izvedena na miševima s ciljano „isključenim“ genima (engl. *knockout mice*) za koagulacijski faktor VIII i normalnim miševima i štakorima s dozama koje su prelazile najveće dnevne doze u ljudi (> 200 U/kg tjelesne težine), može se zaključiti da su nuspojave nastale kao rezultat davanja lijeka FEIBA uglavnom posljedica hiperkoagulacije uzrokovane njegovim farmakološkim svojstvima.

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze u životinja su praktično neizvediva uslijed utjecaja antitijela nastalih kao reakcija na strane proteine.

Budući da koagulacijski faktori u ljudskoj krvi ne ukazuju na postojanje kancerogenog ili mutagenog učinka, eksperimentalna ispitivanja na životinjama, osobito na različitim vrstama, ne smatraju se nužnima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak: natrijev klorid
natrijev citrat

Otapalo: voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s otapalom navedenim u dijelu 6.6.

Kao što je slučaj sa svim lijekovima za koagulaciju krvi, djelotvornost i podnošljivost ovog lijeka može biti narušena kod miješanja s drugim lijekovima. Savjetuje se prije i nakon primjene lijeka FEIBA isprati zajednički venski pristup odgovarajućom otopinom, npr. izotoničnom fiziološkom otopinom.

Koagulacijski faktori dobiveni iz ljudske plazme mogu se adsorbirati na unutrašnje površine nekih pribora za injekciju/infuziju. Ako bi došlo do toga, rezultat bi mogao biti neuspjeh u liječenju. Stoga se s lijekom FEIBA smije koristiti jedino odobreni plastični pribor za infuziju.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 3 sata na sobnoj temperaturi (do 25 °C). S mikrobiološkog stajališta, pripremljeni lijek treba primijeniti odmah, osim kada postupak rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije (kontrolirani i validirani aseptički uvjeti). Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

Rekonstituirani lijek se ne smije odložiti u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak se nalazi u bočici od bezbojnog stakla obrađene površine (staklo vrste tip I za 500 U i 2500 U; vrste II za 1000 U). Otapalo se nalazi u bočici od bezbojnog stakla obrađene površine (staklo vrste I za 5 ml, 10 ml i 25 ml). Bočice su zatvorene butilnim gumenim čepovima.

FEIBA 100 U/ml dostupan je u sljedećim pakiranjima:

1 x 500 U
1 x 1000 U
1 x 2500 U

Pakiranje od 500 U / 1000 U / 2500 U sadrži

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

FEIBA se mora rekonstituirati neposredno prije primjene. Nakon rekonstitucije, 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 jedinica lijeka FEIBA proći kroz filtar uređaja.

Nakon rekonstitucije, a prije primjene, otopinu je potrebno provjeriti kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Otopine koje su zamućene ili imaju talog ne smiju se upotrijebiti.

Jednom otvorene bočice ne smiju se ponovno koristiti.

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

Smije se koristiti jedino priložena voda za injekcije i priloženi komplet za rekonstituciju. Ako se ne koriste priloženi, već drugi proizvodi, obavezno koristite odgovarajući filtar s veličinom pora od najmanje 149 µm.

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.

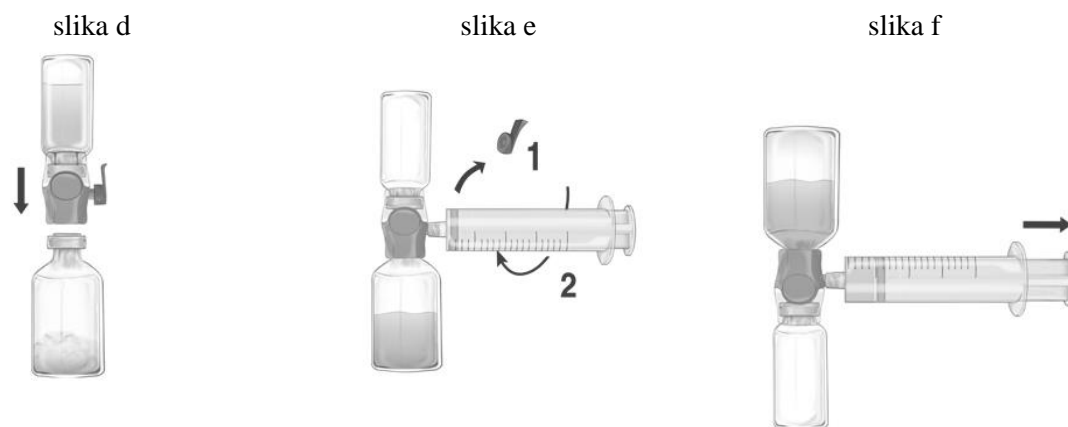
Rekonstitucija praška za pripremu otopine za infuziju s BAXJECT II Hi-Flow uređajem za pripremu otopine:

1. Zagrijte neotvorenu bočicu s otapalom (voda za injekcije) na sobnu temperaturu (15 °C do 25 °C), npr. zagrijavanjem na vodenoj kupelji, prema potrebi, tijekom nekoliko minuta (do najviše 37 °C).
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 filter uređaja.



Infuzija

- 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) Odsvojite 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.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-348186000

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07. veljače 2024./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-