

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: Faktor VIII inhibitor bypassing activity

1 ml innehåller 100 enheter* faktor VIII inhibitor bypassing activity.

Feiba 100 E/ml finns i tre olika förpackningsstorlekar:

- Förpackningen med 500 enheter Feiba innehåller 500 enheter faktor VIII inhibitor bypassing activity i 200–600 mg humant plasmaprotein.
- Förpackningen med 1 000 enheter Feiba innehåller 1 000 enheter faktor VIII inhibitor bypassing activity i 400–1 200 mg humant plasmaprotein.
- Förpackningen med 2 500 enheter Feiba innehåller 2 500 enheter faktor VIII inhibitor bypassing activity i 1 000–3 000 mg humant plasmaprotein.

Feiba innehåller också faktor II, IX och X, huvudsakligen i icke-aktiverad form, samt aktiverad faktor VII. Faktor VIII koagulationsantigen (FVIII C:Ag) finns närvarande i en koncentration på upp till 0,1 enheter/1 enhet Feiba. Faktorena i kallikreinkininsystemet är endast närvarande i spårbara mängder, om över huvud taget.

* 1 enhet Feiba förkortar den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) för en faktor VIII-inhibitor i plasma med 50 % av buffertvärdet (blankvärde).

Hjälpämne med känd effekt:

500 E

Feiba innehåller cirka 40 mg natrium per injektionsflaska.

1 000 E

Feiba innehåller cirka 80 mg natrium per injektionsflaska.

2 500 E

Feiba innehåller cirka 200 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt till benvitt eller blekgrönt. Den bruksfärdiga lösningens pH-värde är mellan 6,5 och 7,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling och profylax av blödning hos hemofili A-patienter med inhibitorer.

- Behandling av blödning hos hemofili B-patienter med inhibitorer.
- Behandling och profylax av blödning hos icke-hemofilipatienter med förvärvade inhibitorer av faktor VIII.
- Profylax vid kirurgiska ingrepp hos hemofili A-patienter med inhibitorer.

Feiba kan användas av alla åldersgrupper.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska inledas och övervakas av erfaren läkare vid behandling av koagulationssjukdomar.

Dosering

Behandlingens dos och behandlingens längd beror på hur allvarlig hemostasstörningen är, blödningens lokalisering och omfattning, samt på patientens kliniska tillstånd.

Dosering och administreringsfrekvens bör alltid bestämmas av den kliniska effekten i varje individuellt fall.

Generellt rekommenderas en dos om 50–100 enheter (E) Feiba per kg kroppsvikt. En engångsdos på 100 enheter/kg kroppsvikt och en daglig dos på högst 200 enheter/kg kroppsvikt bör inte överskridas såvida inte blödningens allvarlighetsgrad kräver och rättfärdigar användningen av högre doser. Se avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Erfarenheten hos barn under 6 år är begränsad. Samma dosregim som för vuxna ska anpassas efter barnets kliniska tillstånd.

1) Spontan blödning

Blödning i led, muskel och mjukdelsvävnad

Vid mindre till medelsvåra blödningar rekommenderas en dos om 50–75 enheter/kg kroppsvikt given med 12 timmars intervall. Behandlingen bör pågå tills tydliga tecken på klinisk förbättring ses såsom minskad smärta, minskad svullnad eller ökad rörlighet i leden uppnås.

Vid större muskelblödningar och blödningar i mjukdelsvävnad, som t.ex. retroperitoneala blödningar, rekommenderas en dos om 100 enheter/kg kroppsvikt given med 12 timmars intervall.

Blödning i slemhinna

En dos om 50 enheter/kg kroppsvikt ges med 6 timmars intervall under noggrann övervakning av patienten (synlig kontroll av blödning, upprepad bestämning av hematokrit) rekommenderas. Om blödningen inte stoppar kan dosen ökas till 100 enheter/kg kroppsvikt. En daglig dos på 200 enheter/kg kroppsvikt får dock inte överskridas.

Andra allvarliga blödningar

Vid kraftig blödning, t.ex. blödning i CNS, rekommenderas en dos på 100 enheter/kg kroppsvikt med 12 timmars mellanrum. I enskilda fall kan Feiba administreras med 6 timmars intervall tills en tydlig förbättring av det kliniska tillståndet uppnås (den dagliga maxdosen på 200 enheter/kg kroppsvikt får inte överskridas!).

2) Kirurgiska ingrepp

Vid kirurgiska ingrepp kan en initial dos på 100 enheter/kg kroppsvikt administreras preoperativt och en ytterligare dos på 50–100 enheter/kg kroppsvikt administreras efter 6–12 timmar. Som postoperativ underhållsdos kan 50–100 enheter/kg kroppsvikt administreras med 6–12 timmars intervall. Dosering, doseringsintervall och varaktigheten på peri- och postoperativ behandling vägleds av det kirurgiska

ingreppet, patientens allmänna tillstånd samt den kliniska effekten i varje enskilt fall (den dagliga maxdosen på 200 enheter/kg kroppsvikt får inte överskridas!).

3) Blödningsprofylax för hemofili A-patienter med inhibitorer

Blödningsprofylax för patienter med inhibitorer och med frekventa blödningar där immuntoleransterapi (ITT) har misslyckats eller inte anses lämpligt:

Feiba rekommenderas att ges i doser mellan 70 enheter och 100 enheter/kg kroppsvikt varannan dag. Denna dos kan vid behov ökas upp till 100 enheter/kg kroppsvikt per dag. Dosen kan även sänkas gradvis om detta anses lämpligt.

Blödningsprofylax för patienter med inhibitorer under en immuntoleransterapi (ITT):

Feiba kan ges efter faktor VIII-koncentratet i doser mellan 50 enheter och 100 enheter/kg kroppsvikt två gånger om dagen tills faktor VIII-inhibitorn har sjunkit till under 2 B.E.*

* 1 Bethesda-enhet definieras som den mängd antikroppar som inhiberar 50 % av faktor VIII-aktiviteten i färsk normal humanplasma efter inkubation i 2 timmar vid 37 °C.

4) Användning av Feiba på särskilda patientgrupper

Se avsnitt 5.1 för information rörande hemofili B-patienter med faktor IX-hämmare.

I kombination med faktor VIII-koncentrat används Feiba även för långtidsbehandling för att uppnå fullständig och permanent eliminering av faktor VIII-hämmaren.

Övervakning

Vid otillräcklig respons på behandlingen med produkten rekommenderas att trombocytvärdet fastställs, eftersom ett tillräckligt antal intakta trombocyter bedöms vara nödvändigt för att Feiba ska ha full effekt.

På grund av den komplexa verkningsmekanismen går det inte att övervaka de aktiva substanserna direkt. Koagulationstester som helblodskoagulationstid (WBCT), tromboelastogram (TEG, r-värde) och aPTT visar vanligen endast en mindre minskning och överensstämmer inte nödvändigtvis med klinisk förbättring. Därför har dessa tester endast mycket begränsat värde vid monitorering av behandling med Feiba. Se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Infundera långsamt intravenöst. Feiba ska infunderas vid en infusionshastighet på 2 enheter/kg kroppsvikt per minut. Hos patienter som har tolererat infusionshastigheten på 2 enheter/kg kroppsvikt per minut väl kan infusionshastigheten vid efterföljande infusioner ökas upp till högst 10 enheter/kg kroppsvikt per minut. Se avsnitt 5.1.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Feiba får inte användas i följande situationer om behandlingsalternativ till Feiba finns tillgängliga:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC).
- Akut trombos eller emboli (inklusive hjärtinfarkt).

Se avsnitt 4.4.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

VARNINGAR

Överkänslighetsreaktioner

Feiba kan orsaka allergiliknande överkänslighetsreaktioner som har inkluderat urtikaria, angioödem, gastrointestinala manifestationer, bronkospasm och hypotoni. Reaktionen kan vara allvarliga och systemiska (t.ex. anafylax med urtikaria och angioödem, bronkospasm och cirkulatorisk chock). Andra infusionsreaktioner, t.ex. frossa, pyrexia och hypertoni har också rapporterats.

Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, t.ex. erytem, hudutslag, generaliserad urtikaria, pruritus, andningssvårigheter/dyspné, tryck över bröstet, allmän sjukdomskänsla, yrsel samt blodtrycksfall och allergisk chock.

Vid första tecken eller symptom på överkänslighetsreaktioner ska infusionen med Feiba avbrytas och lämplig medicinsk åtgärd vidtas.

Vid övervägande att åter behandla en patient med misstänkt överkänslighet mot produkten, eller mot något hjälpämne måste förväntad nytta nog vägas mot eventuell risk. Känd eller misstänkt typ av överkänslighet (allergisk eller icke allergisk), potentiell behandling och/eller förebyggande behandling samt alternativa behandlingar ska då tas i beaktning.

Trombotiska och tromboemboliska händelser

Trombotiska och tromboemboliska händelser, inklusive disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), ventrombos, lungemboli, hjärtinfarkt och stroke har inträffat under behandling med Feiba.

Några av dessa händelser har inträffat vid doser högre än 200 enheter/kg dag eller hos patienter med andra riskfaktorer för tromboemboliska händelser (inkluderande DIC, avancerad aterosklerotisk sjukdom, krosskada eller blodförgiftning). Samtidig behandling med rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) kan öka risken för att utveckla en tromboembolisk händelse. Höga doser av Feiba kan öka risken för trombotiska och tromboemboliska händelser. Eventuell förekomst av sådana riskfaktorer ska beaktas hos patienter med medfödd eller förvärvad hemofili.

Feiba ska användas med särskild försiktighet och endast om det inte finns några alternativa behandlingar på patienter med ökad risk för tromboemboliska komplikationer. Dessa inkluderar, men begränsas inte till patienter med risk för hjärt-kärlsjukdom, leversjukdom, DIC, artär- eller venös trombos, postoperativ immobilisering i anamnesen, äldre patienter och nyfödda.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) har inte rapporterats i kliniska studier av Feiba. Fall av TMA rapporterades i en klinisk prövning av emicizumab där patienter fick Feiba som en del av en behandlingsregim för genombrottsblödning. Säkerhet och effekt av Feiba vad gäller genombrottsblödning hos patienter som får emicizumab har inte fastställts. Därför måste en nytta-riskbedömning av Feiba göras när det ska ges till patienter som får emicizumab. Patienterna måste övervakas noga av sin läkare (se även avsnitt 4.5).

Om tecken eller symptom på trombotiska och tromboemboliska händelser observeras ska infusionen avbrytas omedelbart och lämpliga diagnostiska och terapeutiska åtgärder sättas in.

En engångsdos på 100 enheter/kg kroppsvikt och en dagsdos på högst 200 enheter/kg kroppsvikt bör inte överskridas om inte svårighetsgraden av blödningen motiverar och berättigar användningen av

högre doser. Vid användning för att stoppa blödning ska produkten endast ges så länge som det absolut är nödvändigt för att uppnå terapeutiskt mål.

Monitorering av behandlingen

Engångsdoser på 100 enheter/kg kroppsvikt och dagsdoser på 200 enheter/kg kroppsvikt ska inte överskridas. Patienter som ges mer än 100 enheter/kg kroppsvikt måste kontrolleras noggrant särskilt avseende utveckling av DIC och/eller akut koronariskemi samt symptom på andra trombotiska eller tromboemboliska händelser. Höga doser Feiba ska endast ges så länge det är absolut nödvändigt för att stoppa en blödning.

Vid kliniskt signifikant förändring av blodtryck eller pulsfrekvens, andningssvårigheter, hosta eller bröstsmärta inträffar, ska infusionen avbrytas omedelbart och lämpliga diagnostiska och terapeutiska åtgärder vidtagas. Viktiga laboratorieparametrar för DIC är minskat fibrinogen, minskat antal trombocyter och/eller närvaro av fibrin-/fibrinogennedbrytningsprodukter (FDP). Andra parametrar för DIC är en tydligt förlängd trombintid, protrombintid eller aPTT. Hos patienter med inhibitorhemofili eller med förvärvade inhibitorer av faktor VIII, IX och/eller XI förlängs aPTT av den underliggande sjukdomen.

Patienter med inhibitorhemofili eller med förvärvade inhibitorer av koagulationsfaktorer som behandlas med Feiba kan ha ökad blödningstendens samt ökad risk för trombos samtidigt.

Laboratorieprover och klinisk effekt

In vitro-analyser för att kontrollera effekten, t.ex. aPTT, helblodskoagulationstid (WBCT) och tromboelastogram (TEG) överensstämmer inte nödvändigtvis med klinisk förbättring. Därför kan försök att normalisera dessa värden genom att öka dosen av Feiba misslyckas och avråds starkt på grund av den potentiella risken att DIC förorsakas genom överdosering.

Betydelse av trombocytvärde

Vid otillräcklig respons på behandlingen med Feiba rekommenderas att trombocytvärdet fastställs, eftersom ett tillräckligt antal intakta trombocyter bedöms nödvändigt för att Feiba ska ha full effekt.

FÖRSIKTIGHET

Trombotiska och tromboemboliska komplikationer

I följande situationer ska Feiba endast användas om inget behandlingssvar kan förväntas med lämpligt koagulationsfaktorkoncentrat t.ex. p.g.a mycket hög inhibitortiter och livshotande blödning eller risk för blödning (t.ex. posttraumatisk eller postoperativ):

- Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC): Laborrietester och/eller kliniska symptom.
- Leverskada: På grund av fördröjd clearance av aktiverade koagulationsfaktorer löper patienter med nedsatt leverfunktion högre risk att utveckla DIC.
- Hjärt-kärlsjukdom, akut trombos och/eller emboli.

Patienter som får Feiba måste övervakas för utveckling av DIC, akut koronariskemi samt tecken och symptom på andra trombotiska eller tromboemboliska händelser. Vid första tecken eller symptom på trombotisk och tromboembolisk händelse ska infusionen avbrytas omedelbart och lämplig diagnostisk och terapeutisk behandling initieras.

Avvikande behandlingssvar på koagulationsfaktorkoncentrat

På grund av individuell variation hos patienter kan behandlingssvar på koagulationsfaktorkoncentrat variera och vid en given blödningssituation kan en patient som får otillräckligt svar på ett läkemedel, få ett tillfredsställande svar på ett annat läkemedel. Därför kan man överväga att pröva ett annat läkemedel vid otillräckligt behandlingssvar.

Anamnestiskt svar

Administrering av Feiba till patienter med inhibitorer kan leda till en initial "anamnestisk" ökning av inhibitorhalten. Vid fortsatt administrering av Feiba kan halten inhibitorer minska med tiden. Kliniska och publicerade data tyder på att effekten av Feiba inte minskar.

Interferens med laborietester

Efter administrering av höga doser av Feiba kan den tillfälliga ökningen av passivt överförda hepatit B-antikroppar resultera i missledande tolkning av positiva resultat i serologiska tester.

Feiba innehåller isohemagglutinin (anti-A och anti-B). Passiv överföring av antikroppar mot erytrocytantigener t.ex. A, B eller D, kan interferera med vissa serologiska tester för erytrocytantikroppar, t.ex. antiglobulintest (Coombs test).

Pediatrik population

Fallrapporter och begränsade data från kliniska studier tyder på att Feiba kan användas hos barn yngre än 6 år. Samma dosregim som för vuxna ska anpassas efter barnets kliniska tillstånd.

Äldre

Det finns endast begränsade data från kliniska studier med Feiba hos äldre patienter.

Profylaxbehandling av hemofili B-patienter med hämmare

På grund av att sjukdomen är så sällsynt finns endast begränsade kliniska data om blödningsprofylax hos hemofili B-patienter (fallrapporter i litteraturen n = 6, kliniska data i profylaxstudie 090701, n = 1 och PASS-EU-006, n = 1).

Överföring av infektiösa agens

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som tillverkas av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus, t.ex. HIV, HBV och HCV och för det icke höljeförsedda viruset HAV. Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus som parvovirus B19. Infektion med parvovirus B19 kan vara allvarlig för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t.ex. hemolytisk anemi).

Adekvat vaccinering (hepatit A och B) bör övervägas för patienter som regelbundet/upprepat behandlas med plasmaderiverade produkter, inklusive Feiba.

Natrium

500 E

Feiba innehåller cirka 40 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

1 000 E

Feiba innehåller cirka 80 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

2 500 E

Feiba innehåller cirka 200 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 10 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga adekvata och välkontrollerade studier av kombinerad eller sekventiell användning av Feiba och rekombinant faktor VIIa, antifibrinolytika eller emicizumab har genomförts.

Risken för tromboemboliska händelser ska beaktas när systemiska fibrinolyshämmande medel (t.ex. tranexamsyra och aminokapronsyra) används samtidigt som Feiba. Därför bör fibrinolyshämmande medel inte användas under cirka 6 till 12 timmar efter administrering av Feiba. Enligt tillgängliga *in vitro*-data och kliniska observationer kan det vid samtidig rFVIIa-användning förekomma en potentiell läkemedelsinteraktion (vilket kan resultera i biverkningar såsom en tromboembolisk händelse).

Under två kliniska prövningar av emicizumab fick 23 deltagare som fick emicizumabprofylax även Feiba för att behandla 78 genombrottsblödningar. 59 av de 78 blödningarna behandlades med en genomsnittlig dagsdos på ≤ 100 E/kg/dag i ≤ 2 dagar utan TMA-komplikationer. 19 av de 78 blödningarna behandlades med > 100 E/kg/dag i > 1 dag, varav TMA-komplikation inträffade hos 3 patienter (av vilka 2 patienter även fick rFVIIa för samma blödningshändelse). Se avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av Feiba hos gravida kvinnor. Läkaren bör överväga de potentiella riskerna och endast förskriva Feiba till gravida kvinnor då särskilt behov föreligger, med beaktande av att graviditet innebär en ökad risk för tromboemboliska komplikationer och ett flertal andra graviditetskomplikationer som associeras med en ökad risk för DIC.

Amning

Det finns inga adekvata data från användning av Feiba hos ammande kvinnor. Koagulations-faktorerna är stora proteinmolekyler. Därför är mängden i bröstmjolk sannolikt mycket låg. Men eftersom inga data finns tillgängliga ska läkaren överväga de potentiella riskerna och endast förskriva Feiba då särskilt behov föreligger, med beaktande av att perioden efter förlossning innebär en ökad risk för tromboemboliska komplikationer.

Fertilitet

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts av Feiba. Effekterna av Feiba på fertiliteten har inte fastställts vid kontrollerade kliniska prövningar.

Se avsnitt 4.4 för information om parvovirus B19 infektion.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Feiba har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Feiba kan orsaka allergiliknande överkänslighetsreaktioner som har inkluderat urtikaria, angioödem, gastrointestinala symtom, bronkospasm och blodtrycksfall. Reaktionen kan vara allvarliga och

systemiska (t.ex. anafylaxi med urtikaria, angioödem, bronkospasm och cirkulatorisk chock). Se även avsnitt 4.4 Överkänslighetsreaktioner.

De biverkningar som presenteras i detta avsnitt har rapporterats efter marknadsintroduktion samt från studier med Feiba för behandling av blödningsepisoder hos barn och vuxna patienter med hemofili A eller B och inhibitorer till faktor VIII eller IX. En studie innefattade även patienter med förvärvad hemofili med faktor VIII-inhibitorer (2 av 49 patienter). Biverkningarna från en tredje studie som jämförde profylax med on-demand behandling har lagts till.

Följande frekvenskategorier används:

mycket vanliga	≥ 1/10
vanliga	≥ 1/100, <1/10
mindre vanliga	≥ 1/1 000, < 1/100
sällsynta	≥ 1/10 000, < 1/1 000
mycket sällsynta	< 1/10 000
ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen gällande MedDRA-term	Frekvenskategori*
Blodet och lymfsystemet	Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC)	Ingen känd frekvens
	Ökning av inhibitortiter (anamnestisk respons) ^a	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet ^c	Vanliga
	Urtikaria	Ingen känd frekvens
	Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi	Ingen känd frekvens
	Hypestesi	Ingen känd frekvens
	Trombotisk stroke	Ingen känd frekvens
	Embolisk stroke	Ingen känd frekvens
	Huvudvärk ^c	Vanliga
	Somnolens	Ingen känd frekvens
	Yrsel ^b	Vanliga
	Dysgeusi	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Hjärtinfarkt	Ingen känd frekvens
	Takykardi	Ingen känd frekvens
Blodkärlet	Trombos	Ingen känd frekvens
	Venös trombos	Ingen känd frekvens
	Arteriell trombos	Ingen känd frekvens
	Embolism (tromboemboliska komplikationer)	Ingen känd frekvens
	Hypotoni ^c	Vanliga
	Hypertoni	Ingen känd frekvens
	Värmevallningar	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Lungemboli	Ingen känd frekvens
	Bronkospasm	Ingen känd frekvens
	Väsande andning	Ingen känd frekvens
	Hosta	Ingen känd frekvens
	Dyspné	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Kräkning	Ingen känd frekvens
	Diarré	Ingen känd frekvens
	Obehagskänsla i magen	Ingen känd frekvens
	Illamående	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Känsla av domningar i ansiktet	Ingen känd frekvens
	Angioödem	Ingen känd frekvens
	Urtikaria	Ingen känd frekvens
	Pruritus	Ingen känd frekvens
	Hudutslag ^c	Vanliga

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen gällande MedDRA-term	Frekvenskategori*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället Sjukdomskänsla Värmekänsla Frossa Pyrexia Bröstsmärta Obehag i bröstet	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Undersökningar och provtagningar	Blodtrycksfall Hepatit B-antikropp positiv ^c Förhöjt fibrin-D-dimer	Ingen känd frekvens Vanliga Ingen känd frekvens

* En exakt uppskattning av dessa biverkningsfrekvenser är inte möjlig från tillgängliga data.

^a Ökning av inhibitortiter (anamnestiskt svar) ingen föredragen MedDRA-term och innebär en ökning av tidigare existerande inhibitortitrer som inträffar efter administrering av Feiba. Se avsnitt 4.4.

^b Biverkning rapporterad i de originala profylaxstudierna. Frekvensen som presenteras är endast från profylaxstudien.

^c Biverkning rapporterad i profylaxstudien. Frekvensen som presenteras är från profylaxstudien.

Klasseffekter

Andra symptom på överkänslighetsreaktioner mot plasmaderiverade produkter inkluderar letargi och rastlöshet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Risken för trombotiska och tromboemboliska händelser, (inklusive DIC, myokardiell infarkt, venös trombos och lungemboli) kan öka vid höga doser av Feiba. En del av de rapporterade tromboemboliska fallen har skett vid doser över 200 enheter/kg eller hos patienter med andra riskfaktorer för tromboemboliska händelser. Om tecken eller symptom på trombotiska och tromboemboliska händelser uppkommer ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig diagnostisk och terapeutisk åtgärd vidtas. Se avsnitt 4.4.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, blodkoagulationsfaktorer, ATC-kod: B02BD03.

Även om Feiba utvecklades i början av sjuttioalet och dess faktor VIII inhibitor bypassing activity har bevisats såväl *in vitro* som *in vivo*, är dess verkningsmekanism fortfarande föremål för vetenskaplig diskussion. Feiba, vilket visats i aktivitetsanalyser, består av protrombinkomplexzymogener som är både prokoagulerande (protrombin, FVII, FIX, FX) och antikoagulerande (protein C) i relativt lika mängder jämfört med den godtyckliga Feiba-potensenheten. Men dess innehåll av prokoagulerande

enzym är relativt lågt. Feiba innehåller därmed protrombinkomplexfaktorernas proenzymer men endast mycket små mängder av deras aktiveringsprodukter, där innehållet av FVIIa är högst.

Nuvarande vetenskapliga arbeten pekar på vissa komponenters roll i det aktiverade protrombinkomplexet, protrombin (FII) och aktiverad faktor X (FXa), för Feiba:s verkningsmekanism.

Feiba kontrollerar blödning genom att inducera och underlätta bildandet av trombin, en process för vilken bildandet av protrombinkomplex är avgörande. Ett antal biokemiska studier *in vitro* och *in vivo* har visat att FXa och protrombin spelar en viktig roll för Feiba:s aktivitet. Protrombinaskomplexet har visat sig vara en viktig måltavla för Feiba. Utöver protrombin och FXa innehåller Feiba andra proteiner från protrombinkomplexet som också kan underlätta hemostas hos hemofilipatienter med inhibitorer.

Behandling av hemofili B-patienter med inhibitorer

Erfarenheten av hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer är begränsad på grund av att sjukdomen är så sällsynt. Fem hemofili B-patienter med inhibitorer behandlades med Feiba under de kliniska prövningarna, antingen vid behov, som profylax eller inför kirurgiska ingrepp:

I en prospektiv, öppen, randomiserad klinisk studie med parallella grupper på hemofili A- eller B-patienter med höga nivåer av hämmare (090701, PROOF) randomiserades 36 patienter till antingen 12 månader $\pm$ 14 dagar profylaktisk behandling eller behandling vid behov. De 17 patienterna i profylaxgrenen fick 85 ± 15 enheter/kg Feiba administrerat varannan dag och de 19 patienterna i vid behov-grenen behandlades individuellt enligt läkarens anvisningar. Två hemofili B-patienter med inhibitorer behandlades i vid behov-grenen och en hemofili B-patient behandlades i profylaxgrenen. Median-ABR (annualiserad blödningsfrekvens) för alla typer av blödningsepisoder hos patienterna i profylaxgrenen (median-ABR = 7,9) var mindre än den för patienterna i vid behov-grenen (median-ABR = 28,7), vilket motsvarar 72,5 % minskning av median-ABR mellan behandlingsgrenarna.

I en annan slutförd prospektiv, icke interventionell övervakningsstudie av perioperativ användning av Feiba (PASS-INT-003, SURF) genomfördes sammanlagt 34 kirurgiska ingrepp på 23 patienter. De flesta patienterna (18) var patienter med medfödd hemofili A med inhibitorer, två var hemofili B-patienter med inhibitorer och tre var patienter med förvärvad hemofili A med inhibitorer. Varaktigheten på Feiba-exponeringen varierade mellan 1 och 28 dagar med ett medelvärde på 9 dagar och ett medianvärde på 8 dagar. Den genomsnittliga ackumulerade dosen var 88 347 E och median dosen var 59 000 E. För hemofili B-patienter med inhibitorer var den längsta exponeringen för Feiba 21 dagar och given max dos var 7 324 E.

Dessutom finns 48 patienter rapporterade i litteraturen där Feiba har använts för behandling och prevention av blödningsepisoder hos hemofili B-patienter med faktor IX-inhibitorer (34 hemofili B-patienter med inhibitorer behandlades vid behov, sex hemofili B-patienter med hämmare behandlades förebyggande och åtta hemofili B-patienter med inhibitorer behandlades i samband med kirurgiska ingrepp).

Toleransen och säkerheten för Feiba, som rekonstituerats i normal eller 50 % reducerad volym och vid snabbare infusionshastigheter hos hemofilipatienter med inhibitorer undersöktes i en prospektiv, öppen och randomiserad överkorsningsstudie (091501). Trettiofyra patienter behandlades och tjugoåtta patienter slutförde studien. I studien rekonstituerades Feiba i 50 % reducerad volym (koncentration på 100 enheter/ml) och infunderades intravenöst vid infusionshastigheter på 2, 4 och 10 enheter/kg/min vid den rekommenderade dosen på 85 ± 15 enheter/kg för alla patienter. De primära effektmått var tolerans och säkerhet med 50 % reducerad volym (ökad koncentration) vid standard och ökade infusionshastigheter. Studien visade att både den högre koncentrationen (100 enheter/ml) och de högre infusionshastigheterna (4 och 10 enheter/kg/min) tolererades väl och att säkerhetsprofilen var jämförbar vid den rekommenderade dosen på 85 ± 15 enheter/kg. De patienter som fick 50 % reducerad volym (ökad koncentration) vid den vanliga infusionshastigheten på 2 enheter/kg/min uppvisade liknande frekvenser av behandlingsrelaterade oönskade händelser (TEAEs, Treatment Emergent Adverse Events) jämfört med de patienter som fick den vanliga volymen (koncentration på

50 enheter/ml) med samma infusionshastighet. Inga relaterade TEAEs rapporterades vid infusionshastigheten 4 enheter/kg/min. Bland de patienter som fick 50 % reducerad volym (100 enheter/ml) vid infusionshastigheten 10 enheter/kg/min förekom en relaterad, ej allvarlig TEAE. Dessutom hade de patienter som fick den 50 % reducerade volymen (ökad koncentration) vid de högre infusionshastigheterna 4 och 10 enheter/kg/min inga allvarliga TEAEs, inga överkänslighetsreaktioner, inga reaktioner på infusionsstället, inga trombotiska TEAEs och inga TEAEs som ledde till utsättning av läkemedlet eller avbrytande av studien. Överlag överensstämde de TEAEs som observerades i studien med den kända säkerhetsprofilen för Feiba hos patienter med hemofili med inhibitorer.

I en öppen, okontrollerad, icke-interventionell observationssäkerhetsstudie av Feiba efter godkännande för försäljning (PASS-EU-006) behandlades 75 patienter (genomsnittsalder 34,8 år, 70 män och 5 kvinnor), varav 73 hade hemofili A med inhibitorer och 2 hade hemofili B med inhibitorer, med Feiba. Av de 65 patienterna med medfödd hemofili hade 63 medfödd hemofili A och 2 hade medfödd hemofili B. Vid studiestart förskrevs 43 patienter Feiba som profylax och 32 förskrevs Feiba som behandling vid behov. Högre infusionshastigheter (> 2 enheter/kg/min) användes hos 6 barn i åldern 11 månader till 11 år och hos 5 ungdomar i åldern 13 till 16 år.

Av 320 infusioner med en tillgänglig infusionshastighet hos 7 barn och 6 ungdomar var uppdelningen följande: 129 infusioner (40,3 %) hos 2 patienter (båda barn) med infusionshastigheten > 10 enheter/kg/min, 26 infusioner (8,1 %) hos 7 patienter (4 barn, 3 ungdomar) med infusionshastigheten > 4 och ≤ 10 enheter/kg/min, 135 infusioner (42,2 %) hos 7 patienter (3 barn, 4 ungdomar) med infusionshastigheten > 2 och ≤ 4 enheter/kg/min, och 30 infusioner (9,4 %) hos 3 patienter (1 barn, 2 ungdomar) med infusionshastigheten ≤ 2 enheter/kg/min.

Det finns också enstaka rapporter om användning av Feiba för behandling av patienter med förvärvade inhibitorer av faktor IX, X, XI och XIII.

I sällsynta fall användes Feiba även på patienter med förekomst av von Willebrand-faktorhämmare.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Då Feiba:s verkningsmekanism fortfarande är under diskussion är det inte möjligt att göra något definitivt uttalande om de farmakokinetiska uppgifterna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på akut toxicitet hos faktor VIII ”knockout”-möss och hos normala möss och råttor med doser överstigande maximala dagsdosen för människa (> 200 enheter/kg kroppsvikt) kan slutsatsen dras att biverkningar som är relaterade till Feiba primärt är resultat av hyperkoagulation som inducerats av produktens farmakologiska egenskaper.

Toxicitetsstudier vid upprepade dosering är svåra att genomföra på grund av interaktion med utvecklade antikroppar mot heterologa proteiner.

Eftersom klinisk erfarenhet inte tyder på tumörframkallande eller mutagen effekt av humana plasmaproteiner bedöms inte experimentella studier, särskilt i heterologa arter, som nödvändiga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: Natriumklorid
 Natriumcitrat

Spädningsvätska: Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom spädningsvätskan som nämns i avsnitt 6.6.

I likhet med alla blodkoagulationsberedningar kan läkemedlets effekt och tolerans försämrats om det blandas med andra läkemedel. Det rekommenderas att en gemensam ven-åtkomst spolas med lämplig lösning, t.ex. isoton saltlösning, före och efter administrering av Feiba.

Koagulationsfaktorer som härstammar från human plasma kan adsorberas av insidan av vissa typer av injektions-/infusionshjälpmedel. Om det skulle ske kan det orsaka uteblivet behandlingssvar. Därför får endast godkända infusionshjälpmedel av plast användas med Feiba.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysikalisk data visar att Feiba-koncentrat är stabilt i 3 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C). Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte beredningssättet utesluter mikrobiell kontaminering (kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden). Om den inte används direkt ansvarar användaren för förvaringstider- och förhållanden under användningen.

Rekonstituerad produkt får inte placeras i kylskåp.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret tillhandahålls i en injektionsflaska av ytbehandlat, färglöst glas (hydrolytiskt typ I för 500 enheter och 2 500 enheter, hydrolytiskt typ II för 1 000 enheter). Spädningsvätskan tillhandahålls i en injektionsflaska av ytbehandlat, färglöst glas (hydrolytiskt typ I för 5 ml, 10 ml och 25 ml). Injektionsflaskorna är förslutna med proppar av butylgummi.

Feiba 100 enheter/ml finns i följande förpackningsstorlekar:

1 x 500 enheter
1 x 1 000 enheter
1 x 2 500 enheter

Förpackningsstorlek 500 enheter/1 000 enheter/2 500 enheter innehåller

1 injektionsflaska med 500 enheter/1 000 enheter/2 500 enheter Feiba pulver till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med 5 ml/10 ml/25 ml vatten för injektionsvätskor
1 BAXJECT II Hi-Flow
1 engångsspruta
1 butterflynålset

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Feiba ska beredas omedelbart före administreringen. Lösningen bör sedan användas omgående (eftersom preparatet inte innehåller konserveringsmedel).

Snurra flaskan försiktigt tills allt pulvret är fullständigt upplöst. Säkerställ att pulvret är helt upplöst eftersom den aktiva substansen annars inte kan passera filtret igenom anordningens filter.

Efter beredning ska lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösning som är grumlig eller innehåller fällning ska inte användas.

Öppnade behållare får inte återanvändas.

Använd inte produkten om den sterila barriären har brutits, förpackningen är skadad eller om den visar tecken på försämring.

Använd endast det vatten för injektionsvätskor och det tillbehör som medföljer i förpackningen för beredning. Om andra tillbehör än de som medföljer används, måste användaren säkerställa att ett adekvat filter med minst 149 µm i porstorlek används.

Får inte förvaras i kylskåp efter rekonstitution.

Efter att Feiba har rekonstituerats helt ska injektion eller infusion påbörjas omedelbart och slutföras inom tre timmar efter rekonstitutionen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Rekonstitution av pulvret för att bereda en infusionslösning med BAXJECT II Hi-Flow:

1. Värm den öppnade injektionsflaskan med spädningsvätska (vatten för injektionsvätskor) till rumstemperatur (15 °C till 25 °C), t.ex. i vattenbad i några minuter (högst 37 °C) om det behövs.
2. Ta bort hättorna från flaskorna med pulver och vatten och desinficera gummipropparna. Placera flaskorna på en plan yta.
3. Öppna förpackningen med BAXJECT II Hi-Flow genom att dra bort skyddsfolien utan att vidröra förpackningens innehåll (Bild a). Ta inte ut tillbehöret ur förpackningen.
4. Vänd på förpackningen och tryck den klara plastspetsen genom vattenflaskans gummipropp (Bild b). Ta tag i förpackningens kanter och dra bort förpackningen från BAXJECT II Hi-Flow (Bild c). Ta inte bort det blå skyddet från BAXJECT II Hi-Flow.
5. Vänd på hela systemet med BAXJECT II Hi-Flow fastsatt vid vattenflaskan så att vattenflaskan hamnar överst. Tryck den lila plastspetsen genom gummiproppen på flaskan med pulver. Vattnet kommer att sugas in i Feiba-flaskan genom vakuum (Bild d).
6. Roter flaskan försiktigt (skaka inte) tills allt pulver är helt upplöst. Kontrollera att Feiba är helt upplöst annars kan aktiv substans fastna i filtret.

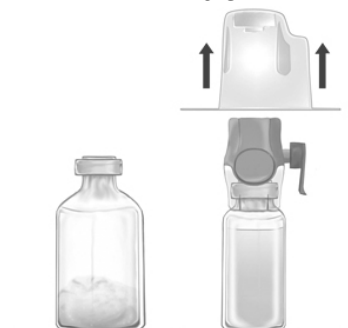
Bild a



Bild b

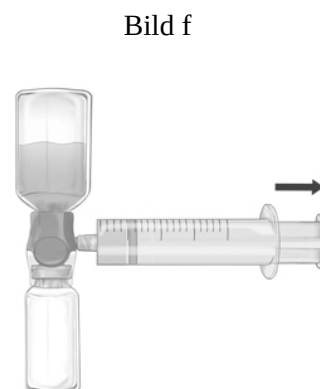
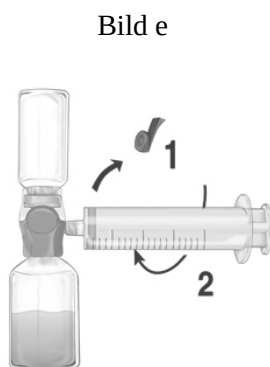
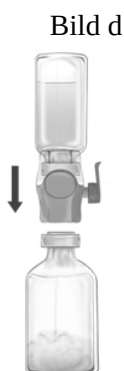


Bild c



Infusion

1. Ta bort det blå skyddet från BAXJECT II Hi-Flow. Ta sprutan och koppla den till BAXJECT II Hi-Flow. **DRA INTE IN LUFT I SPRUTAN** (Bild e). Användning av en luerlock-spruta rekommenderas starkt för att försäkra en tät koppling mellan sprutan och BAXJECT II Hi-Flow (vrid sprutan medsols tills det tar stopp).
2. Vänd på systemet upp och ner så att flaskan med upplöst Feiba hamnar överst. Dra **LÅNGSAMT** in lösningen i sprutan genom att försiktigt dra ut sprutkolven och se till att en ordentlig anslutning mellan BAXJECT II Hi-Flow och sprutan bibehålls under hela uppdragningsprocessen (Bild f).
3. Ta loss sprutan.
4. Om skumbildning sker, avvakta tills skummet försvunnit. Administrera lösningen långsamt intravenöst med det medföljande infusionssetet.



Överskrid inte en infusionshastighet av 10 enheter Feiba/kg kroppsvikt per minut.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1220 Wien
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64615

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-04-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-27