

1. LEGEMIDLETS NAVN

Feiba 100 enheter/ml pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: Faktor VIII hemmer bypassaktivitet.

1 ml inneholder 100 enheter* faktor VIII hemmer bypassaktivitet.

Feiba 100 enheter/ml er tilgjengelig i tre ulike formuleringer:

- Formuleringen 500 enheter Feiba inneholder 500 enheter faktor VIII hemmer bypassaktivitet i 200–600 mg humant plasma protein.
- Formuleringen 1 000 enheter Feiba inneholder 1 000 enheter faktor VIII hemmer bypassaktivitet i 400–1 200 mg humant plasma protein.
- Formuleringen 2 500 enheter inneholder 2 500 enheter faktor VIII hemmer bypassaktivitet i 1000–3 000 mg humant plasma protein.

Feiba inneholder også faktor II, IX og X, hovedsakelig i ikke-aktivert form, samt aktivert faktor VII. Faktor VIII-koagulasjonsantigen (FVIII C:Ag) er til stede i en konsentrasjon opptil 0,1 enhet/1 enhet Feiba. Faktorene i kallikrein-kinin-systemet er kun til stede i sporbare mengder, om i det hele tatt til stede.

* 1 enhet Feiba forkorter den aktiverte partielle tromboplastintiden (aPTT) for faktor VIII-inhibitorplasma med 50 % av bufferverdien (blank verdi).

Hjelpestoff med kjent effekt:

500 enheter

Feiba inneholder ca. 40 mg natrium pr. hetteglass.

1 000 enheter

Feiba inneholder ca. 80 mg natrium pr. hetteglass.

2 500 enheter

Feiba inneholder ca. 200 mg natrium pr. hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt, nesten hvitt eller svakt grønt pulver. pH-verdien for den bruksklare oppløsningen er mellom 6,5 og 7,3.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner(er)

- Behandling og profylakse av blødning hos hemofili A pasienter med inhibitorer.
- Behandling av blødning hos hemofili B pasienter med inhibitorer
- Behandling og profylakse av blødning hos pasienter uten hemofili som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII.
- Profylakse ved kirurgiske inngrep hos hemofili A-pasienter med inhibitorer.

Feiba kan brukes til alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av koagulasjonsforstyrrelser.

Dosering

Dosering og behandlingsvarighet avhenger av hvor alvorlig den hemostatiske sykdommen er, blødningens lokalisering og omfang, samt pasientens kliniske tilstand.

Dosering og doseringshyppighet bør alltid være styrt av den kliniske effekten i hvert enkelt tilfelle.

Som en generell veiledning anbefales en dose på 50–100 enheter Feiba per kg kroppsvekt. En enkeltdose på 100 enheter/kg kroppsvekt og en maksimal daglig dose på 200 enheter/kg kroppsvekt må ikke overskrides, med mindre blødningens alvorlighetsgrad legitimerer og berettiger bruk av høyere doser. Se pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon

Det er begrenset erfaring til barn under 6 år; samme doseringsregime som for voksne bør tilpasses barnets kliniske tilstand.

1) Spontan blødning

Blødninger i ledd, muskler og bløtt vev

Det anbefales en dose på 50–75 enheter/kg kroppsvekt med 12-timers intervaller ved mindre til moderate alvorlige blødninger. Behandlingen skal fortsette inntil det oppstår en tydelig forbedring i de kliniske symptomene, f.eks. mindre smerte, redusert hevelse eller økt bevegelighet i leddene.

Ved alvorlige blødninger i muskler og bløtt vev, f.eks. retroperitoneale blødninger, anbefales en dose på 100 enheter/kg kroppsvekt med 12-timers intervaller.

Blødninger i slimhinner

Det anbefales en dose på 50 enheter/kg kroppsvekt hver 6. time under nøye overvåking av pasienten (visuell kontroll av blødning, gjentatte målinger av hematokrit). Dersom blødningen ikke stanser, kan dosen økes til 100 enheter/kg kroppsvekt. En daglig dose på 200 enheter/kg kroppsvekt må imidlertid ikke overskrides.

Andre alvorlige blødninger

Ved alvorlige blødninger, f.eks. blødninger i sentralnervesystemet, anbefales en dose på 100 enheter/kg kroppsvekt med 12-timers intervaller. I enkelttilfeller kan Feiba administreres med 6-timers intervaller inntil det oppnås en tydelig forbedring i den kliniske tilstanden. (En maksimal daglig dose på 200 enheter/kg kroppsvekt må ikke overskrides!).

2) Kirurgi

Ved kirurgiske inngrep kan en startdose på 100 enheter/kg kroppsvekt administreres preoperativt, og en ytterligere dose på 50–100 enheter/kg kroppsvekt kan administreres etter 6–12 timer. En postoperativ vedlikeholdsdose på 50–100 enheter/kg kroppsvekt kan administreres med 6–12-timers intervaller. Dosering, doseringsintervaller og varighet av peri- og postoperativ behandling bør i hvert enkelt tilfelle bestemmes på grunnlag av det kirurgiske inngrepet, pasientens allmenntilstand og den kliniske effekten. (Maksimal daglig dose på 200 enheter/kg kroppsvekt må ikke overskrides!).

3) Profylakse hos hemofili A pasienter med inhibitorer

Blødningsprofylakse hos pasienter med høy inhibitortiter og hyppige blødninger etter mislykket immuntoleranseinduksjon (ITI) eller når ITI ikke vurderes:

Anbefalt dosering er 70–100 enheter/kg kroppsvekt annenhver dag. Om nødvendig kan dosen økes til 100 enheter/kg kroppsvekt per dag, eller den kan reduseres gradvis.

Blødningsprofylakse hos pasienter med høy inhibitortiter under en immuntoleranseinduksjon (ITI):

Feiba kan administreres samtidig med faktor VIII, med dosering i området 50–100 enheter/kg kroppsvekt to ganger daglig inntil faktor VIII-inhibitortiter har sunket til < 2 B.E.*

* 1 Bethesda-enhet defineres som mengden av antistoff som hemmer 50 % av faktor VIII-aktiviteten i inkubert plasma (2 timer ved 37 °C).

4) Bruk av Feiba til spesielle pasientgrupper

Se pkt. 5.1 for informasjon angående hemofili B pasienter med faktor IX inhibitor.

Feiba har også blitt brukt i kombinasjon med faktor VIII-konsentrat ved langtidsbehandling for å oppnå en fullstendig og permanent eliminering av faktor VIII-inhibitoren.

Overvåking

I tilfelle utilstrekkelig respons på behandling med legemidlet, anbefales det å utføre en blodplatetelling fordi et tilstrekkelig antall funksjonelt intakte blodplater vurderes som nødvendig for effekten av legemidlet.

På grunn av den komplekse virkemekanismen, er ingen direkte overvåking av virkestoff tilgjengelig. Koagulasjonstester som koagulasjonstid for fullblod (WBCT), tromboelastogram (TEG, r-verdi) og aPTT viser vanligvis bare en liten reduksjon og samsvarer ikke nødvendigvis med den kliniske effekten. Disse prøvene har derfor liten betydning under overvåking av behandling med Feiba. Se pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

Administreres som langsam intravenøs infusjon. Feiba skal infunderes ved en infusjonshastighet på 2 enheter/kg kroppsvekt per minutt. Hos pasienter som har tolerert infusjonshastigheten på 2 enheter/kg kroppsvekt per minutt godt, kan hastigheten ved etterfølgende infusjoner økes opp til høyst 10 enheter/kg kroppsvekt per minutt. Se pkt. 5.1.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Feiba må ikke brukes i noen av de følgende situasjonene dersom det finnes tilgjengelig behandlingsalternativ til Feiba:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Disseminert Intravaskulær Koagulasjon (DIC).
- Akutt trombose eller emboli (inkludert myokardinfarkt).

Se pkt. 4.4.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

ADVARSLER

Hypersensitivitetsreaksjoner

Feiba kan utløse hypersensitivitetsreaksjoner av allergisk type, som har inkludert urtikaria, angioødem, gastrointestinale manifestasjoner, bronkospasme og hypotensjon. Disse reaksjonene kan være alvorlige og kan være systemiske (f. eks. anafylakse med urtikaria og angioødem, bronkospasme og sirkulatorisk sjokk). Andre infusjonsreaksjoner, slike som frysninger, pyreksi og hypertensjon, har også blitt rapportert.

Pasienter bør informeres om de tidlige tegnene på hypersensitivitetsreaksjoner, f. eks. erytem, hudutslett, generell urtikaria, pruritus, pustevansker/dyspné, tetthet i brystet, generelt illebefinnende, svimmelhet og fall i blodtrykket inntil allergisk sjokk.

Administrasjonen av Feiba skal stanses ved de første tegnene eller symptomene på en infusjon/hypersensitivitetsreaksjon, og nødvendig medisinsk behandling skal igangsettes.

Når re-eksponering av Feiba vurderes hos pasienter med mistenkt hypersensitivitet for legemidlet eller for noen av dets innholdsstoffer, må forventet nytte og risiko av re-eksponeringen nøye vurderes, og kjent eller mistenkt hypersensitivitet (allergisk eller ikke-allergisk) hos pasienten må tas med i betraktningen, inkludert potensielle hjelpetiltak og/eller forebyggende behandling eller alternative behandlingsmidler.

Trombotiske og tromboemboliske hendelser

Trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkl. disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), venetrombose, lungeemboli, myokardinfarkt og slag, har forekommet under behandling med Feiba.

Noen av disse hendelsene oppsto ved doser over 200 enheter/kg/dag eller hos pasienter med andre risikofaktorer (inkludert DIC, avansert aterosklerotisk sykdom, knusningsskade eller sepsis) for tromboemboliske hendelser. Samtidig behandling med rekombinant Faktor VIIa (rFVIIa), øker sannsynligvis risikoen for utvikling av en tromboembolisk hendelse. Det kan være økt risiko for trombotiske og tromboemboliske hendelser ved høye doser av Feiba. Mulig tilstedeværelse av slike risikofaktorer bør alltid vurderes hos pasienter med medfødt og ervervet hemofili.

Feiba bør brukes med spesiell varsomhet og kun hvis det ikke finnes terapeutiske alternativ, hos pasienter med en økt risiko for tromboemboliske komplikasjoner. Disse inkluderer, men er ikke begrenset til, pasienter med en kjent koronar hjertesykdom, leversykdom, DIC, arteriell eller venøs trombose, postoperativ immobilisering, eldre pasienter og nyfødte.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) er ikke rapportert i kliniske studier av Feiba. Tilfeller av TMA ble rapportert i en klinisk studie av emicizumab, der pasienter fikk Feiba som del av et behandlingsregime for gjennombruddsblødning. Sikkerheten og effekten av Feiba for gjennombruddsblødning hos pasienter som fikk emicizumab er ikke fastslått. Vurdering av risiko/nytte av Feiba administrert til pasienter eksponert for emicizumab er derfor påkrevet, og pasienter må overvåkes nøye av lege (se også pkt. 4.5).

Dersom det observeres tegn eller symptomer på trombotiske og tromboemboliske tilstander skal infusjonen stoppes umiddelbart og passende diagnostiske og terapeutiske tiltak igangsettes.

En enkelt dose på 100 enheter/kg kroppsvekt og en daglig dose på 200 enheter/kg kroppsvekt bør ikke overskrides med mindre alvorligheten av blødningen legitimerer og rettferdiggjør bruken av høyere doser. Ved bruk for å stanse blødning, bør legemidlet gis kun så lenge som absolutt nødvendig for å oppnå det terapeutiske målet.

Overvåking av behandling

Enkeltdoser på 100 enheter/kg kroppsvekt og daglig dose på 200 enheter/kg kroppsvekt må ikke overskrides. Pasienter som får 100 enheter/kg kroppsvekt eller mer, må overvåkes nøye spesielt mht. utviklingen av DIC og/eller akutt koronar iskemi og for symptomer på andre trombotiske eller tromboemboliske hendelser. Høye doser av Feiba bør kun administreres så lenge det er strengt nødvendig – for å stanse en blødning.

Dersom det oppstår klinisk signifikante endringer i blodtrykk eller pulsfrekvens, pustevansker, hoste eller brystmerter, må infusjonen avbrytes umiddelbart, og passende tiltak for diagnostikk og behandling må initieres. Signifikante laboratorieparametre for DIC er et fall i fibrinogen, et fall i trombocytellingen og/eller forekomst av nedbrytningsprodukter fra fibrin/fibrinogen (FDP). Andre parametre for DIC er en klart forlenget trombintid, protrombintid eller aPTT. Hos pasienter som har inhibitorutløst hemofili eller som har utviklet inhibitorer mot faktor VIII, IX og/eller XI, blir aPTT forlenget av den underliggende sykdommen.

Pasienter som har inhibitorutløst hemofili eller som har utviklet inhibitorer mot koagulasjonsfaktorer og som behandles med Feiba, kan ha økt blødningstendens og samtidig økt risiko for trombose.

Laboratorieprøver og klinisk effekt

In vitro-prøver som aPTT, koagulasjonstid for fullblod (WBCT) og tromboelastogram (TEG) som bevis på effekt må ikke nødvendigvis samsvare med det kliniske bildet. Forsøk på å normalisere disse verdiene ved å øke dosen av Feiba vil derfor ikke kunne lykkes, og må sterkt frarådes på grunn av mulig risiko for å utløse DIC grunnet overdosering.

Trombocytellingenens signifikans

Dersom responsen på behandling med Feiba er utilstrekkelig, anbefales det å utføre en trombocytelling, da Feiba trenger et tilstrekkelig antall med funksjonelt intakte trombocytter for å ha effekt.

FORSIKTIGHETSREGLER

Trombotiske og tromboemboliske komplikasjoner

I følgende situasjoner skal Feiba kun brukes dersom man ikke kan forvente noen reaksjon på behandling med egnede konsentrater av blodkoagulasjonsfaktorer – f.eks. ved en høy inhibitortiter og en livstruende blødning eller blødningsrisiko (f.eks. post-traumatisk eller postoperativt):

- Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC): laboratorieprøver og/eller kliniske symptomer
- Leverskade: På grunn av forsinket clearance av aktiverte koagulasjonsfaktorer har pasienter med nedsatt leverfunksjon økt risiko for å utvikle DIC.
- Koronar hjertesykdom, akutt trombose og/eller emboli.

Pasienter som får Feiba bør overvåkes for utviklingen av DIC, akutt koronar iskemi samt tegn og symptomer på andre trombotiske eller tromboemboliske hendelser. Ved de første tegnene eller symptomene på trombotiske og tromboemboliske hendelser, skal infusjonen stanses umiddelbart og nødvendige diagnostiske og terapeutiske tiltak igangsettes.

Avvikende respons overfor bypass-agens

På grunn av pasientspesifikke faktorer kan responsen på en bypass-agens variere. I en gitt blødningssituasjon kan pasienter som erfarer utilstrekkelig respons på en agens, respondere på en annen agens. Ved utilstrekkelig respons på en bypass-agens, bør det vurderes å bruke en annen agens.

Anamnesticke responser

Administrering av Feiba til pasienter med inhibitorer kan resultere i en initial ”anamnestisk” økning av inhibitor nivåer. Ved fortsatt administrering av Feiba, kan inhibitorer reduseres over tid. Kliniske og publiserte data antyder at effekten til Feiba ikke er redusert.

Interferens med laboratorietester

Etter administrasjon av høye doser Feiba, kan den forbigående økningen av passivt overførte hepatitt B-overflateantistoffer resultere i villedende tolkning av positive resultater i serologisk testing.

Feiba inneholder blodgruppe isohemagglutinin (anti-A og anti-B). Passiv overføring av antistoffer mot erytrocytt-antigener, for eksempel A, B, D, kan forstyrre noen serologiske tester for røde blodceller antistoffer, slik som antiglobulintest (Coombs test).

Pediatrisk populasjon

Rapporterte tilfeller og begrensede data fra kliniske studier tyder på at Feiba kan brukes hos barn yngre enn 6 år. Det samme doseregimet som hos voksne bør tilpasses barnets kliniske tilstand.

Eldre

Det er kun begrensede data fra kliniske studier med Feiba hos eldre pasienter.

Profylaktisk bruk hos hemofili B pasienter med inhibitorer

På grunn av sykdommens sjeldenhet, er det kun begrensede kliniske data for profylakse av blødning hos hemofili B pasienter (rapporterte litteraturtilfeller, n = 6, kliniske data i profylaksestudie 090701, n = 1 samt PASS-EU-006, n = 1).

Overføring av infeksjøs agens

Standardtiltakene for å forhindre infeksjoner på grunn av bruk av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma omfatter valg av blodgivere, screening av enkeltdonasjoner og plasmapooler for

spesifikke infeksjonsmarkører og bruk av effektive produksjonsmetoder for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette kan ikke risikoen for å overføre infeksjøs agens unngås fullstendig ved administrering av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente eller nye virus og andre patogener.

De iverksatte tiltakene blir betraktet som effektive for innkapslede virus som hiv, HBV og HCV og for det ikke-innkapslede viruset HAV. Tiltakene kan ha begrenset effekt mot ikke-innkapslede virus som parvovirus B19. Infeksjon med parvovirus B19 kan være alvorlig for gravide (infeksjon hos foster) og for personer med nedsatt immunforsvar eller økt erytropoiese (f.eks. hemolytisk anemi).

Egnet vaksinerings (hepatitt A og B) bør vurderes for pasienter som regelmessig/gjentatte ganger får legemidler fremstilt av humant plasma, inkludert Feiba.

Natrium

500 enheter

Feiba inneholder ca. 40 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

1 000 enheter

Feiba inneholder ca. 80 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

2 500 enheter

Feiba inneholder ca. 200 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 10 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen tilstrekkelige og godt kontrollerte studier av kombinert- eller sekvensiell bruk av Feiba og rekombinant Faktor VIIa, antifibrinolytika eller emicizumab har blitt utført.

Muligheten for tromboemboliske hendelser bør vurderes når systemiske antifibrinolytika slik som traneksamsyre og aminokaprionsyre brukes under behandling med Feiba. Antifibrinolytika bør derfor ikke brukes i ca. 6 til 12 timer etter administrasjon av Feiba. I tilfeller med samtidig bruk av rFVIIa, kan det ikke utelukkes en potensiell legemiddelinteraksjon i henhold til tilgjengelige in vitro data og kliniske observasjoner (som potensielt resulterer i bivirkninger, slik som en tromboembolisk hendelse).

I løpet av to kliniske studier med emicizumab fikk 23 deltakere som fikk emicizumab-profylakse, også Feiba for behandling av 78 gjennombruddsblødninger. 59 av de 78 blødningene ble behandlet med en gjennomsnittlig daglig dose ≤ 100 Enheter/kg/dag i ≤ 2 dager uten TMA-komplikasjoner. 19 av de 78 blødningene ble behandlet med > 100 Enheter/kg/dag i > 1 dag med TMA-komplikasjon hos 3 pasienter (hvorav 2 pasienter også fikk rFVIIa for den samme blødningen). Se pkt. 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelig data fra bruk av Feiba hos gravide kvinner. Leger bør balansere mulig risiko og kun forskrive Feiba dersom det er et klart behov og ta med i betraktningen at svangerskapet medfører en økt risiko for tromboemboliske hendelser og at det er flere komplikasjoner ved graviditet som er assosiert med en økt risiko for DIC.

Amming

Det finnes ikke tilstrekkelig data fra bruk av Feiba hos ammende kvinner. Koagulasjonsfaktorene er store proteinmolekyler, og mengden i morsmelk vil derfor sannsynligvis være svært lav. Ettersom det ikke foreligger data, bør leger balansere mulig risiko og kun forskrive Feiba dersom det er et klart behov og ta med i betraktningen at perioden etter fødsel medfører en økt risiko for tromboemboliske hendelser.

Fertilitet

Ingen reproduksjonsstudier hos dyr er utført med Feiba, og effektene av Feiba på fertilitet har ikke blitt fastslått i kontrollerte kliniske studier. Se pkt. 4.4 for informasjon om parvovirus B19 infeksjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Feiba har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Feiba kan utløse hypersensitivetsreaksjoner av allergisk type, som har inkludert urtikaria, angioødem, gastrointestinale manifestasjoner, bronkospasme og blodtrykksfall. Disse reaksjonene kan være alvorlige og kan være systemiske (f. eks. anafylakse med urtikaria og angioødem, bronkospasme og sirkulatorisk sjokk). Se også pkt. 4.4 Hypersensitivetsreaksjoner.

Bivirkninger angitt i dette avsnittet har blitt rapportert i forbindelse med overvåkning etter markedsføringen samt fra studier med Feiba for behandlingen av blødningsepisoder hos pediatriske og voksne pasienter med hemofili A eller B, og inhibitorer mot faktorene VIII eller IX. En studie registrerte også ervervede hemofili-pasienter med faktor VIII-inhibitorer (2 av 49 pasienter). Bivirkningene fra en tredje studie som sammenlikner profylakse med behovsbehandling er blitt lagt til.

Hyppighetskategorier er definert i henhold til følgende konvensjon:

Svært vanlige	$\geq 1/10$,
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$,
Mindre vanlige	$\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$,
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$,
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$,
Ikke kjent	kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

Bivirkninger		
Organklasser (SOC)	Foretrukket gjeldende MedDRA-term	Hyppighet* Kategori
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC)	Ikke kjent
	Økt inhibitor titer (anamnestisk respons) ^a	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ^c	Vanlige
	Urtikaria	Ikke kjent
	Anafylaktisk reaksjon	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Parestesi	Ikke kjent
	Hypestesi	Ikke kjent
	Trombotisk hjerneslag	Ikke kjent
	Embolisk hjerneslag	Ikke kjent
	Hodepine ^c	Vanlige
	Somnolens	Ikke kjent
	Svimmelhet ^b	Vanlige
Hjertesykdommer	Dysgeusi	Ikke kjent
	Hjerteinfarkt	Ikke kjent
	Takykardi	Ikke kjent

Bivirkninger		
Organklasser (SOC)	Foretrukket gjeldende MedDRA-term	Hyppighet* Kategori
Karsykdommer	Trombose Venetrombose Arteriell trombose Embolisme (tromboemboliske komplikasjoner) Hypotensjon ^c Hypertensjon Flushing	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Vanlige Ikke kjent Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Lungeembolisme Bronkospasme Hvesing Hoste Dyspné	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast Diaré Abdominalt ubehag Kvalme	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Følelse av nummenhet i ansiktet Angioødem Urtikaria Kløe Utslett ^c	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på injeksjonsstedet Malaise Varmefølelse Frysninger Feber Brystmerter Brystubehag	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Undersøkelser	Blodtrykksfall Positivt Hepatitt B-overflateantistoff ^c Økt fibrin D-dimer	Ikke kjent Vanlige Ikke kjent

*Et nøyaktig estimat av hyppigheten for disse bivirkningene er ikke mulig utifra tilgjengelige data.

^aØkning av inhibitor titer (anamnestisk respons) {ikke en MedDRA FT} er økningen av tidligere eksisterende inhibitor titre som oppstår etter administrering av Feiba. Se pkt. 4.4.

^bBivirkninger rapportert i opprinnelige og profylakse studier. Vist hyppighet er kun fra profylakse studien.

^cBivirkninger rapportert i profylakse studie. Vist hyppighet er fra profylakse studien.

Klassereaksjoner

Andre symptomer på hypersensitivitetsreaksjoner mot legemidler fremstilt fra humant plasma inkluderer letargi og rastløshet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Risikoen for trombotiske og tromboemboliske hendelser (inkludert DIC, myokardinfarkt, venøs trombose og lungeemboli) kan være økt ved høye doser av Feiba. Noen av de rapporterte

tromboemboliske hendelsene forekom med doser over 200 enheter/kg eller hos pasienter med andre risikofaktorer for tromboemboliske hendelser. Dersom tegn eller symptomer på trombotiske og tromboemboliske hendelser observeres, skal infusjonen stanses umiddelbart og nødvendige diagnostiske og terapeutiske tiltak iverksettes. Se pkt. 4.4.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika, blodkoagulasjonsfaktorer, ATC-kode: B02BD03.

Selv om Feiba ble utviklet tidlig på 1970-tallet, og dets faktor VIII hemmer bypassaktivitet er utprøvd så vel *in vitro* som *in vivo*, er virkemåten fremdeles gjenstand for vitenskapelig diskusjon. Feiba, som funnet i aktivitetstester, består av protrombinkompleks zymogener som er både prokoagulant (protrombin, FVII, FIX, FX) og antikoagulant (protein C) i relativt like mengder til den vilkårlige potensenheden av Feiba mens dets prokoagulante enzyminnhold er relativt lavt. Feiba inneholder derfor proenzymer av protrombinkompleksfaktorene, men kun veldig små mengder av deres aktiveringsprodukter, hvor innholdet av FVIIa er høyest.

Aktuelle vitenskapelige arbeider peker på funksjonen til spesifikke komponenter i det aktiverte protrombinkomplekset, protrombin (FII) og aktivert faktor X (FXa) i Feibas virkemåte.

Feiba kontrollerer blødning ved induksjon og fasilitering av trombindannelse, en prosess hvor dannelsen av protrombinase-komplekset er avgjørende. Et antall biokjemiske *in vitro* og *in vivo* studier har vist at FXa og protrombin spiller en kritisk rolle i aktiviteten av Feiba. Protrombinase-komplekset er funnet å være et stort målsted for Feiba. I tillegg til protrombin og FXa, inneholder Feiba andre proteiner i protrombinkomplekset, som også kan medføre hemostase hos hemofilipasienter med inhibitorer.

Behandling av hemofili B pasienter med inhibitorer

Erfaringen med hemofili B pasienter med faktor IX inhibitorer er begrenset pga. sykdommens sjeldenhet. Fem hemofili B pasienter med inhibitorer ble behandlet med Feiba i kliniske studier enten ved behov, profylaktisk eller ved kirurgiske inngrep:

I en prospektiv, åpen, randomisert, parallell klinisk studie hos hemofili A eller B pasienter med vedvarende høy-titer inhibitorer (090701, PROOF), ble 36 pasienter randomisert til enten 12 måneder $\pm$ 14 dager med profylaktisk behandling eller behovsbehandling. De 17 pasientene i den profylaktiske gruppen fikk 85 ± 15 enheter/kg Feiba administrert hver andre dag og de 19 pasientene i behovsgruppen ble behandlet individuelt som angitt av legen. To hemofili B pasienter med inhibitorer ble behandlet i behovsgruppen og 1 hemofili B pasient ble behandlet i den profylaktiske gruppen. Median ABR (annualized bleeding rate) for alle typer blødningsepisoder hos pasienter i den profylaktiske gruppen (median ABR = 7,9) var lavere enn hos pasienter i behovsgruppen (median ABR = 28,7), noe som utgjør en reduksjon på 72,5 % i median ABR mellom behandlingsgruppene.

I en annen avsluttet prospektiv ikke-intervensjonell overvåkingsstudie av perioperativ bruk av Feiba (PASS-INT-003, SURF), ble totalt 34 kirurgiske prosedyrer utført hos 23 pasienter. Majoriteten av pasientene (18) hadde medfødt hemofili A med inhibitorer, 2 pasienter hadde hemofili B med inhibitorer og 3 var pasienter med utviklet hemofili A med inhibitorer. Varigheten av eksponering av Feiba varierte fra 1 til 28 dager, med et gjennomsnitt på 9 dager og en median på 8 dager. Den gjennomsnittlige kumulative dosen var 88 347 enheter og median dose var 59 000 enheter. For hemofili B pasienter med inhibitorer, var den lengste eksponeringen for Feiba 21 dager og den maksimale mottatte dosen var 7324 enheter.

I tillegg er det i litteraturen rapportert om 48 pasienter hvor Feiba ble brukt ved behandling og forebygging av blødningsepisoder hos hemofili B pasienter med faktor IX inhibitorer (34 hemofili B

pasienter med inhibitorer ble behandlet ved behov, 6 hemofili B pasienter med inhibitorer ble behandlet profylaktisk og 8 hemofili B pasienter med inhibitorer ble behandlet ved kirurgiske prosedyrer.)

Toleransen og sikkerheten av Feiba, rekonstituert i vanlig eller 50 % redusert volum og med høyere infusjonshastigheter hos hemofilipasienter med inhibitorer, ble utprøvd i en prospektiv, åpen og randomisert overkrysningsstudie (091501). 33 pasienter ble behandlet, og 28 pasienter fullførte studien. I studien ble Feiba rekonstituert i 50 % redusert volum (100 enheter/ml konsentrasjon) og infundert intravenøst ved infusjonshastigheter på 2, 4 og 10 enheter/kg/min ved den merkede dosen på 85 enheter/kg $\pm$ 15 enheter/kg for alle pasienter. De primære endepunktene var toleranse og sikkerhet med 50 % redusert volum (økt konsentrasjon) ved standard og økt infusjonshastighet. Studien viste at både den høyere konsentrasjonen (100 enheter/ml) og de høyere infusjonshastighetene (4 og 10 enheter/kg/min) ble godt tolerert, og at sikkerhetsprofilen var sammenlignbar ved den merkede dosen på 85 enheter/kg $\pm$ 15 enheter/kg. De pasientene som fikk 50 % redusert volum (økt konsentrasjon) ved standard infusjonshastighet på 2 enheter/kg/min, hadde lignende frekvenser av relaterte bivirkninger som krevde behandling (TEAE-er) sammenlignet med de pasientene som fikk vanlig volum (50 enheter/ml konsentrasjon) med samme infusjonshastighet. Ingen relaterte TEAE-er ble rapportert ved infusjonshastigheten på 4 enheter/kg/min. Pasienter som fikk 50 % redusert volum (100 U/ml) ved infusjonshastigheten på 10 enheter/kg/min, opplevde 1 relatert, ikke-alvorlig TEAE. De pasientene som i tillegg fikk 50 % redusert volum (økt konsentrasjon ved økte infusjonshastigheter på 4 og 10 enheter/kg/min, opplevde ingen alvorlig TEAE, ingen overfølsomhetsreaksjon, ingen reaksjon på infusjonsstedet, ingen trombotisk TEAE eller TEAE som førte til at behandlingen med legemidlet eller deltakelsen i studien ble avsluttet. I alt var de TEAE-ene som ble observert i studien, i tråd med den kjente sikkerhetsprofilen for Feiba hos pasienter med hemofili med inhibitorer.

I en åpen, ukontrollert, ikke-intervensjonell observasjonssikkerhetsstudie etter godkjenning av Feiba (PASS-EUR-006) ble 75 pasienter (gjennomsnittsalder 34,8 år, 70 menn og 5 kvinner), hvorav 73 hadde hemofili A med inhibitorer og 2 hemofili B med inhibitorer, behandlet med Feiba. Av de 65 pasientene med medfødt hemofili hadde 63 medfødt hemofili A og 2 hadde medfødt hemofili B. Ved baseline fikk 43 pasienter skrevet ut Feiba for profylakse, og 32 fikk skrevet ut Feiba for behandling ved behov. Høyere infusjonshastigheter (> 2 enheter/kg/min) ble brukt hos 6 pediatriske pasienter i aldersgruppen 11 måneder til 11 år, og hos 5 ungdommer i aldersgruppen 13–16 år. Av 320 infusjoner med en tilgjengelig infusjonsrate hos 7 pediatriske pasienter og 6 ungdom var det 129 infusjoner (40,3 %) hos 2 pasienter (begge pediatriske) med infusjonsrate > 10 enheter/kg/min, 26 infusjoner (8,1 %) hos 7 pasienter (4 pediatriske; 3 ungdom) med infusjonsrate > 4 og ≤ 10 enheter/kg/min, 135 infusjoner (42,2 %) hos 7 pasienter (3 pediatriske; 4 ungdom) med infusjonsrate > 2 og ≤ 4 enheter/kg/min og 30 infusjoner (9,4 %) hos 3 pasienter (1 pediatrisk; 2 ungdom) med infusjonsrate ≤ 2 enheter/kg/min.

Det finnes også enkeltrapporter ved bruk av Feiba hos pasienter som har utviklet inhibitorer til faktor IX, X, XI og XIII.

I sjeldne tilfeller ble Feiba også brukt hos pasienter med von Willebrand-faktorinhibitor.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ettersom Feibas virkemåte fremdeles er gjenstand for diskusjon, er det ikke mulig med sikkerhet å angi legemidlets farmakokinetiske egenskaper.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

På grunnlag av studier på akutt toksisitet hos faktor VIII ”knock-out” mus, hos normale mus og hos rotter, med doser som er høyere enn maksimal daglig dose for mennesker (> 200 enheter/kg kroppsvekt), kan man konkludere at bivirkningene knyttet til Feiba hovedsakelig er resultat av hyperkoagulasjon grunnet de farmakologiske egenskapene.

Toksisitetsstudier med gjentatt administrering i dyreforsøk er i praksis umulig, da det forekommer interferens gjennom utviklingen av antistoffer mot heterologe proteiner.

Siden humane blodkoagulasjonsfaktorer ikke anses som karsinogene eller mutagene, er eksperimentelle dyrestudier, særlig hos heterologe arter, ikke vurdert som nødvendig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pulver: Natriumklorid
 Natriumsitrat

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn oppløsningsvæsken som er angitt i pkt. 6.6. I likhet med alle blodkoagulasjonslegemidler kan legemidlets effekt og toleranse bli redusert dersom det blandes med andre legemidler. Skylling av venetilgangen med en egnet oppløsning, f.eks. isoton saltvannsoppløsning, før og etter administrering av Feiba anbefales.

Koagulasjonsfaktorer som er fremstilt fra humant plasma kan adsorberes av den indre overflaten i visse typer injeksjons-/infusjonsutstyr. Dersom dette skulle skje, kan det resultere i manglende behandlingseffekt. Derfor skal kun godkjent infusjonsutstyr av plast brukes med Feiba.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 3 timer ved romtemperatur (høyst 25 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre metoden for rekonstituering utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering (kontrollerte og validerte aseptiske forhold). Hvis det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for lagringstid og – forhold.

Rekonstituert legemiddel skal ikke settes i kjøleskap.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulveret leveres i et hetteglass som er fremstilt av overflatebehandlet, fargeløst glass (hydrolytisk type I for 500 enheter, og 2 500 enheter; hydrolytisk type II for 1 000 enheter). Oppløsningsvæsken leveres i et hetteglass som er fremstilt av overflatebehandlet, fargeløst glass (hydrolytisk type I for 5 ml, 10 ml og 25 ml). Hetteglassene har propper fremstilt av butylgummi.

Feiba 100 enheter/ml er tilgjengelig i følgende pakningsstørrelser:

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

Pakningen 500 enheter / 1 000 enheter / 2 500 enheter inneholder

1 hetteglass med 500 enheter / 1 000 enheter / 2 500 enheter Feiba pulver til infusjonsvæske

1 hetteglass med 5 ml / 10 ml / 25 ml vann til injeksjonsvæsker

1 BAXJECT II Hi-Flow

1 engangssprøyte

1 butterflykanyle

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Feiba må tilberedes umiddelbart før det skal administreres. Oppløsningen bør deretter brukes umiddelbart (siden tilberedningen ikke inneholder konserveringsmidler).

Vend forsiktig på hetteglasset inntil alt pulveret er oppløst. Forsikre deg om at Feiba er fullstendig oppløst; hvis ikke vil færre enheter av Feiba passere gjennom filteret.

Etter rekonstituering og før bruk, skal oppløsningen inspiseres for partikler og misfarging. Ikke bruk oppløsninger som er grumsete eller som har utfellinger.

Åpne beholdere må ikke brukes på nytt.

Bruk ikke legemidlet dersom den sterile forseglingen er brutt, pakningen er skadet, eller dersom den viser tegn på skade.

Ved tilberedning av Feiba må kun vannet til injeksjonsvæsker og utstyrsettet som er vedlagt brukes. Dersom det brukes annet utstyr enn det som er vedlagt, må det brukes et egnet filter med porestørrelse på minst 149 µm.

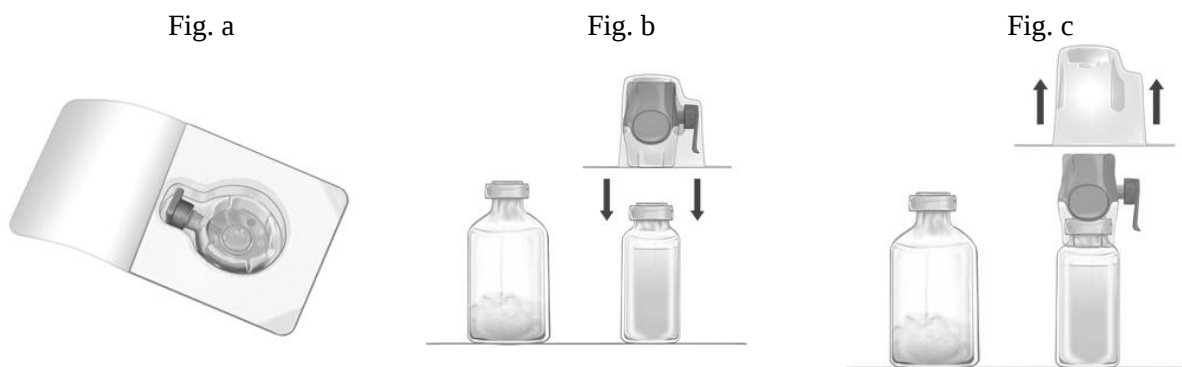
Skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstituering.

Etter fullstendig rekonstituering av Feiba skal injeksjon eller infusjon igangsettes umiddelbart og må fullføres innen tre timer etter rekonstituering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

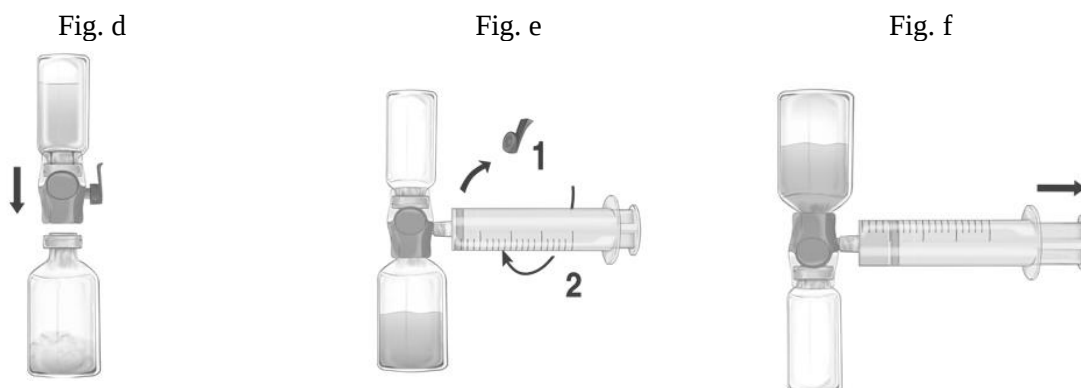
Rekonstituering av pulveret for tilberedning av oppløsning til infusjon med BAXJECT II Hi-Flow:

1. Varm opp det uåpnede hetteglasset med oppløsningsvæsken (vann til injeksjonsvæsker) til romtemperatur (15–25 °C), for eksempel ved å la ligge i vannbad i flere minutter (maks. 37 °C), hvis nødvendig.
2. Fjern beskyttelseshetten fra hetteglassene med pulveret og oppløsningsvæsken, og desinfiser gummiproppene på begge hetteglassene. Plasser hetteglassene på en jevn overflate.
3. Åpne pakningen med BAXJECT II Hi-Flow ved å trekke av beskyttelsesfolien uten å berøre innholdet i pakningen (Fig. a). Ikke ta ut overføringssystemet fra pakningen på dette tidspunktet.
4. Snu pakningen rundt og trykk den gjennomsiktige plastkanylen gjennom gummiproppen på hetteglasset med oppløsningsvæsken (Fig. b). Fjern så emballasjen fra BAXJECT II Hi-Flow (Fig. c). Ikke ta av den blå beskyttelseshetten fra BAXJECT II Hi-Flow.
5. Snu systemet med BAXJECT II Hi-Flow og hetteglasset med oppløsningsvæsken slik at hetteglasset med oppløsningsvæsken er øverst. Trykk den lille kanylen på BAXJECT II Hi-Flow gjennom hetteglasset med Feiba. Oppløsningsvæsken trekkes inn i hetteglasset med Feiba ved hjelp av vakuum (Fig. d).
6. Vend, men ikke rist, forsiktig på hele systemet helt til pulveret er oppløst. Kontroller at Feiba er fullstendig oppløst, ellers kan en del av virkestoffet bli sittende igjen i systemets filter.



Infusjon

1. Fjern den blå beskyttelseshetten fra BAXJECT II Hi-Flow. Koble sprøyten godt fast til BAXJECT II Hi-Flow. IKKE TREKK LUFT INN I SPRØYTEN (Fig. e). For å sikre en tett kobling mellom sprøyten og BAXJECT II Hi-Flow er det sterkt anbefalt å bruke en luer-lock sprøyte (ved tilkobling, vri sprøyten med klokken inntil den stopper).
2. Snu systemet opp-ned slik at oppløst legemiddel er øverst. Trekk det oppløste legemidlet inn i sprøyten ved å dra stempelet SAKTE bakover og forsikre deg om at det opprettholdes en tett kobling mellom BAXJECT II Hi-Flow og sprøyten under hele prosedyren (Fig. f).
3. Koble fra sprøyten.
4. Hvis det oppstår skumdannelse av legemidlet inne i sprøyten, vent til skummet har sunket sammen. Administrer oppløsningen langsomt, intravenøst med det vedlagte infusjonssettet.



Infusjonshastigheten må ikke overstige 10 enheter Feiba/kg kroppsvekt per minutt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

23-15381

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. januar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

20.09.2024