

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

FEIBA 100 U/ml prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: antiinhibičný komplex koagulačných faktorov (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, FEIBA)

1 ml obsahuje 100 U* (jednotiek) antiinhibičného komplexu koagulačných faktorov.

FEIBA 100 U/ml je dostupná v troch odlišných baleniach:

- Balenie 500 U FEIBA obsahuje 500 U (jednotiek) antiinhibičného komplexu koagulačných faktorov v 200 – 600 mg ľudského plazmatického proteínu.
- Balenie 1 000 U FEIBA obsahuje 1 000 U (jednotiek) antiinhibičného komplexu koagulačných faktorov v 400 – 1 200 mg ľudského plazmatického proteínu.
- Balenie 2 500 U FEIBA obsahuje 2 500 U (jednotiek) antiinhibičného komplexu koagulačných faktorov v 1 000 – 3 000 mg ľudského plazmatického proteínu.

FEIBA obsahuje tiež faktory II, IX a X, prevažne v neaktivovanej forme, ako aj aktivovaný faktor VII. Antigén koagulačného faktora VIII (FVIII C:Ag) je prítomný v koncentrácii do 0,1 U/1 U FEIBA. Ak sú faktory systému kalikreín-kinín prítomné, sú iba v stopových množstvách.

* 1 jednotka FEIBA skracuje aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT) v plazme s inhibítorom faktora VIII na 50 % hodnoty pufru (blanku).

Pomocná látka so známym účinkom:

500 U

FEIBA obsahuje približne 40 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke.

1 000 U

FEIBA obsahuje približne 80 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke.

2 500 U

FEIBA obsahuje približne 200 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok.

Biely, takmer biely alebo slabozelený prášok. Pripravený roztok má hodnotu pH medzi 6,5 a 7,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou A s inhibítormi.
- Liečba krvácania u pacientov s hemofiliou B s inhibítormi.
- Liečba a profylaxia krvácania u nehemofilikov so získanými inhibítormi faktora VIII.
- Profylaxia v prípade chirurgických zákrokov u pacientov s hemofiliou A s inhibítormi.

FEIBA je vhodná pre všetky vekové kategórie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár so skúsenosťami v liečbe porúch koagulácie.

Dávkovanie

Dávkovanie a trvanie liečby závisí od závažnosti hemostatickej poruchy, lokalizácie a rozsahu krvácania a klinického stavu pacienta.

Dávkovanie a frekvencia podávania sa vždy riadi podľa individuálneho klinického účinku u každého pacienta.

Všeobecne sa odporúča podávať 50 – 100 U FEIBA/kg telesnej hmotnosti; jednorazová dávka nemá prekročiť 100 U/kg telesnej hmotnosti a maximálna denná dávka 200 U/kg telesnej hmotnosti, pokiaľ si závažnosť krvácania neoprávňuje a neodôvodňuje použitie vyšších dávok. Pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

Skúsenosti u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené; môže sa použiť rovnaký dávkovací režim ako u dospelých, upravený podľa klinického stavu dieťaťa.

1) Spontánne krvácanie

Krvácanie do kĺbov, svalov a mäkkých tkanív

Pri miernom až stredne závažnom krvácaní sa odporúča dávka 50 až 75 U/kg telesnej hmotnosti v 12-hodinových intervaloch. V liečbe sa má pokračovať, pokiaľ sa neobjavia jasné znaky klinického zlepšenia, ako napríklad zmiernenie bolesti, zmenšenie opuchu alebo zvýšenie pohyblivosti kĺbu.

Pri závažnom krvácaní do svalov a mäkkých tkanív, akým je krvácanie do retroperitoneálneho priestoru, sa odporúča dávka 100 U/kg telesnej hmotnosti v 12-hodinových intervaloch.

Krvácanie slizníc

Odporúča sa dávka 50 U/kg telesnej hmotnosti každých 6 hodín za starostlivého sledovania pacienta (vizuálna kontrola krvácania, opakované stanovenie hodnoty hematokritu). Ak nedôjde k zastaveniu krvácania, dávka sa môže zvýšiť na 100 U/kg telesnej hmotnosti, nesmie sa však prekročiť denná dávka 200 U/kg telesnej hmotnosti.

Iné závažné krvácania

Pri závažnom krvácaní, akým je krvácanie do CNS, sa odporúča dávka 100 U/kg telesnej hmotnosti v 12-hodinových intervaloch. V jednotlivých prípadoch sa FEIBA môže podávať v 6-hodinových intervaloch, pokiaľ sa nedosiahne jasné zlepšenie klinického stavu (nesmie sa prekročiť maximálna denná dávka 200 U/kg telesnej hmotnosti).

2) Chirurgické zákroky

Pri chirurgických zákrokoch možno predoperačne podať úvodnú dávku 100 U/kg telesnej hmotnosti a ďalšiu dávku 50 – 100 U/kg telesnej hmotnosti možno podať po 6 – 12 hodinách. Ako pooperačnú udržiavaciu dávku možno podávať 50 – 100 U/kg telesnej hmotnosti v 6 – 12-hodinových intervaloch; dávkovanie, dávkovacie intervaly a trvanie peri- a pooperačnej liečby sa riadia chirurgickým zákrokom, celkovým stavom pacienta a klinickou účinnosťou v každom jednotlivom prípade (nesmie sa prekročiť maximálna denná dávka 200 U/kg telesnej hmotnosti).

3) Profylaxia u pacientov s hemofiliou A s inhibítormi

Profylaxia krvácania u pacientov s vysokým titrom inhibítora a s častým krvácaním, u ktorých nebola úspešná imunotolerančná liečba (*Immune Tolerance Induction*, ITI) alebo sa o nej neuvažuje:

Odporúča sa dávka 70 – 100 U/ kg telesnej hmotnosti každý druhý deň. Ak je to nevyhnutné, dávka sa môže zvýšiť až na 100 U/ kg telesnej hmotnosti denne alebo sa môže postupne znížiť.

Profylaxia krvácania u pacientov s vysokým titrom inhibítora, ktorí podstupujú imunotolerančnú liečbu (ITI):

FEIBA sa môže podávať súbežne s podávaním faktora VIII, v rozmedzí dávky od 50 do 100 U/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne, až kým nedôjde k poklesu titra inhibítora faktora VIII na < 2 BU.*

* 1 Bethesda jednotka (*Bethesda Unit*, BU) je definovaná ako množstvo protilátok, ktoré inhibuje 50 % aktivity faktora VIII v plazme po inkubácii (2 hodiny pri teplote 37 °C).

4) Použitie FEIBY v osobitných skupinách pacientov

Pozri časť 5.1. pre informácie týkajúce sa pacientov s hemofiliou B s inhibítorom faktora IX.

V kombinácii s koncentrátom faktora VIII sa FEIBA používala aj na dlhodobú liečbu na dosiahnutie úplnej a trvalej eliminácie inhibítora faktora VIII.

Monitorovanie

Ak nenastala adekvátna odpoveď na liečbu FEIBOU, odporúča sa vyšetriť počet trombocytov, pretože za nevyhnutnú podmienku účinnosti lieku sa považuje dostatočný počet funkčne neporušených trombocytov.

Vzhľadom na komplexný mechanizmus účinku nie je k dispozícii žiadne priame monitorovanie liečiva. Koagulačné testy ako doba zrážania plnej krvi (*Whole Blood Clotting Time*, WBCT), tromboelastogram (TEG, r-hodnota) a aPTT sú zvyčajne len mierne skrátené a nemusia korelovať s klinickou účinnosťou. Preto majú tieto testy len obmedzený význam pre monitorovanie liečby s FEIBOU. Pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Podávajú sa pomalou intravenóznou infúziou. Rýchlosť podávania FEIBY je 2 U/kg telesnej hmotnosti za minútu. U pacientov, ktorí dobre tolerujú rýchlosť podávania infúzie 2 U/kg telesnej hmotnosti za minútu, sa môže v nasledujúcich infúziách zvýšiť rýchlosť podávania až na maximum 10 U/kg telesnej hmotnosti za minútu. Pozri časť 5.1.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Ak sú k dispozícii terapeutické alternatívy, FEIBA sa nesmie použiť v nasledujúcich situáciách:

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIK).
- Akútna trombóza alebo embólia (vrátane infarktu myokardu).

Pozri časť 4.4.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

UPOZORNENIA

Reakcie z precitlivosti:

FEIBA môže vyvolať reakcie z precitlivosti alergického typu, ako je urtikária, angioedém, gastrointestinálne prejavy, bronchospazmus a hypotenzia; tieto reakcie môžu byť závažné a môžu byť systémové (napr. anafylaxia spojená s urtikáriou a angioedémom, bronchospazmus a cirkulačný šok). Takisto boli hlásené ďalšie reakcie na infúziu ako triaška, pyrexia a hypertenzia.

Pacienti majú byť informovaní o včasných prejavoch reakcií z precitlivosti, napríklad o erytème, kožnej vyrážke, generalizovanej urtikárii, prurite, dýchacích ťažkostiach/dýchavici, tlaku na hrudníku, celkovej indispozícii, závratoch a poklese krvného tlaku až po alergický šok.

Pri prvých prejavoch a príznakoch hypersenzitívnej reakcie/reakcie na infúziu sa podávanie FEIBY musí zastaviť a začať náležitá liečba.

Pri zvažovaní opakovaného podania FEIBY pacientom s predpokladanou precitlivenosťou na liek alebo na akúkoľvek inú zložku lieku je nutné starostlivo posúdiť očakávaný prínos a riziká opakovaného podania, pričom je potrebné zohľadniť známy alebo predpokladaný typ precitlivosti u pacienta (alergický alebo nealergický), vrátane možných liečebných postupov a/alebo preventívnej liečby alebo alternatívnych terapeutických liečiv.

Trombotické a trombembolické príhody

Počas liečby FEIBOU sa vyskytli trombotické a trombembolické príhody, ako je diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIK), venózna trombóza, pľúcna embólia, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda.

Niektoré z týchto príhod sa vyskytli pri dávkach vyšších ako 200 U/kg telesnej hmotnosti/deň alebo u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi (vrátane DIK, pokročilej aterosklerózy, pomliaždenín alebo septikémie) pre trombembolické príhody. Súbežná liečba s rekombinantným faktorom VIIa (rFVIIa) môže viesť k zvýšenému riziku vzniku trombembolickej príhody. Riziko trombotických a trombembolických príhod môže byť zvýšené pri vysokých dávkach FEIBY. U pacientov s vrodenu alebo získanou hemofiliou je nutné vždy vziať do úvahy možnú prítomnosť týchto rizikových faktorov.

FEIBA sa má používať obzvlášť opatrne a len vtedy, ak neexistujú žiadne terapeutické alternatívy u pacientov so zvýšeným rizikom trombembolických komplikácií. Patria k nim, ale nie výlučne, pacienti

s anamnézou ischemickej choroby srdca, ochorením pečene, DIK, arteriálnou alebo venóznou trombózou, pooperačnou imobilizáciou, starší pacienti a novorodenci.

Trombotická mikroangiopatia (TMA) nebola hlásená v klinických štúdiách s FEIBOU. Prípady TMA boli hlásené v klinickom skúšaní s emicizumabom, keď pacienti dostávali FEIBU ako súčasť liečebného režimu pri epizódach akútneho krvácania („*breakthrough bleeding*“) (pozri klinickú diskusiu v Európskej verejnej hodnotiacej správe. Bezpečnosť a účinnosť FEIBY pri epizódach akútneho krvácania u pacientov liečených emicizumabom sa nestanovila. Je preto potrebné posúdiť pomer prínosov a rizík FEIBY pri jej podaní pacientom exponovaných emicizumabu a títo pacienti musia byť pozorne sledovaní ich lekármi (pozri časť 4.5).

Pri prvých prejavoch alebo príznakoch trombotických alebo trombembolických príhod sa musí podávanie infúzie okamžite ukončiť a musia sa začať náležité diagnostické a liečebné opatrenia.

Jednorazová dávka nemá prekročiť 100 U/kg telesnej hmotnosti a denná dávka 200 U/kg telesnej hmotnosti, pokiaľ závažnosť krvácania neoprávňuje a neospravedlňuje použitie vyšších dávok. Ak sa liek podáva na zastavenie krvácania, má sa podávať len po dobu nevyhnutnú na dosiahnutie terapeutického cieľa.

Monitorovanie liečby

Jednorazové dávky 100 U/kg telesnej hmotnosti a denné dávky 200 U/kg telesnej hmotnosti sa nesmú prekročiť. Pacienti, ktorí dostávajú 100 U/kg telesnej hmotnosti alebo viac, musia byť starostlivo sledovaní, najmä kvôli vzniku DIK a/alebo akútnej koronárnej ischémii a kvôli symptómom iných trombotických alebo trombembolických príhod. Vysoké dávky FEIBY sa majú podávať len tak dlho, ako je to nevyhnutne potrebné – na zastavenie krvácania.

Ak sa vyskytnú klinicky významné zmeny krvného tlaku alebo tepovej frekvencie, ťažkosti s dýchaním, kašeľ alebo bolesť na hrudníku, infúzia sa má okamžite prerušiť a majú sa začať príslušné diagnostické a terapeutické opatrenia. Významnými laboratórnymi parametrami pre DIK sú pokles fibrinogénu, pokles počtu trombocytov a/alebo prítomnosť produktov degradácie fibrínu/fibrinogénu (*Fbrinogen Degradation Products*, FDP). Ďalšími parametrami pre DIK sú jasne predĺžený trombínový čas, protrombínový čas alebo aPTT. U pacientov s hemofiliou s inhibítormi alebo so získanými inhibítormi faktorov VIII, IX a/alebo XI je aPTT predĺžený základným ochorením.

Pacienti s hemofiliou s inhibítorom alebo pacienti so získanými inhibítormi koagulačných faktorov, ktorí sú liečení FEIBOU, môžu mať zvýšený sklon ku krvácaniu a v rovnakom čase aj zvýšené riziko trombózy.

Laboratórne testy a klinická účinnosť

In vitro testy ako je aPTT, doba zrážania plnej krvi (WBCT) a tromboelastogram (TEG) ako kontrola účinnosti liečby nemusia korelovať s klinickým obrazom. Preto pokusy normalizovať tieto hodnoty zvyšovaním dávky FEIBY nemôžu byť úspešné a dokonca sa zásadne neodporúčajú, pretože pri predávkovaní hrozí spustenie DIK.

Význam počtu trombocytov

Ak je odpoveď na liečbu FEIBOU nedostatočná, odporúča sa vyšetriť počet trombocytov, pretože pre účinnosť FEIBY je nevyhnutný dostatočný počet funkčne neporušených trombocytov.

OPATRENIA

Trombotické a trombembolické komplikácie

V nasledujúcich situáciách sa FEIBA používa iba vtedy, ak sa neočakáva reakcia na liečbu vhodnými koncentrátmi krvných koagulačných faktorov, napr. v prípade vysokého titra inhibítora a život ohrozujúceho krvácania alebo rizika krvácania (napr. poúrazové alebo pooperačné):

- Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIK): laboratórne nálezy a/alebo klinické príznaky.
- Poškodenie pečene: pacienti s poruchou funkcie pečene majú zvýšené riziko vzniku DIK vzhľadom na oneskorené odstraňovanie aktivovaných koagulačných faktorov.
- Ischemická choroba srdca, akútna trombóza a/alebo embólia.

U pacientov, ktorí sú liečení FEIBOU, je potrebné sledovať na možný vznik DIK, akútnej koronárnej ischémie a na prejavy a symptómy iných trombotických alebo trombembolických príhod. Pri prvých prejavoch alebo príznakoch trombotických a trombembolických príhod sa má infúzia okamžite zastaviť a majú sa začať príslušné diagnostické a terapeutické opatrenia.

Rôzna odpoveď na „bypassové“ lieky

Vzhľadom na faktory špecifické pre daného pacienta sa môže jeho odpoveď na „bypassové“ lieky líšiť a pri danom krvácanom stave môže pacient na jeden typ reagovať a na druhý nie. Ak nedostatočne odpovedá na jeden typ „bypassového“ lieku, má sa zvážiť podanie iného.

Anamnestické odpovede

Podávanie FEIBY pacientom s inhibítormi môže vyvolať úvodný „anamnestický“ vzostup hladín inhibítora. S pokračujúcim podávaním FEIBY môže inhibítor po čase klesnúť. Klinické a publikované údaje naznačujú, že účinnosť FEIBY nie je znížená.

Ovplyvnenie laboratórnych vyšetrení

Po podaní vysokých dávok FEIBY môže prechodný vzostup pasívne prenesených protilátok proti povrchovým antigénom vírusu hepatitídy B zapríčiniť chybnú pozitívnu interpretáciu výsledkov sérologického vyšetrenia.

FEIBA obsahuje izohemaglutiníny krvných skupín (anti-A a anti-B). Pasívny prenos protilátok proti antigénom erytrocytov, napríklad A, B, D, môže interferovať s niektorými sérologickými testami na protilátky červených krviniek, ako je antiglobulínový test (Coombsov test).

Pediatrická populácia

Kazuistiky a údaje z obmedzených klinických štúdií naznačujú, že FEIBA sa môže použiť u detí mladších ako 6 rokov. Rovnaký dávkovací režim ako u dospelých sa má prispôsobiť klinickému stavu dieťaťa.

Starší pacienti

K dispozícii sú len obmedzené údaje z klinických štúdií s použitím FEIBY u starších pacientov.

Profylaktické použitie u pacientov s hemofiliou B s inhibítormi

Vzhľadom na vzácnosť ochorenia sú dostupné len obmedzené klinické údaje pre profylaxiu krvácania u pacientov s hemofiliou B (literárne kazuistiky, n = 6, klinické údaje o profylaxii, štúdia 090701, n = 1, a PASS-EU-006, n = 1).

Prenos infekčných agensov

Štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám v dôsledku použitia liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, skrining jednotlivých odberov a zásob plazmy pre špecifické markery infekcie a zaradenie účinných výrobných krokov, ktoré inaktivujú/odstraňujú vírusy. Napriek tomu, ak sa podávajú lieky z ľudskej krvi alebo plazmy, nemôže byť úplne vylúčená možnosť prenosu infekčných agensov. To platí aj pre akékoľvek neznáme alebo novoobjavené vírusy alebo iné typy patogénov.

Tieto opatrenia sa považujú za efektívne pre obalené vírusy, ako je vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a hepatitídy C (HCV), a pre neobalený vírus hepatitídy A (HAV). Prijaté opatrenia môžu mať obmedzený účinok proti vírusom bez obalu, ako je parvovírus B19. Infekcia parvovírusom B19 môže byť závažná pre tehotné ženy (infekcia plodu) a pre osoby s imunodeficienciou alebo zvýšenou tvorbou červených krviniek (napr. hemolytická anémia).

U pacientov, ktorí pravidelne/opakovane dostávajú lieky pripravené z ľudskej plazmy, vrátane FEIBY, sa má zvážiť vhodné očkovanie (hepatitída A a B).

Sodík

500 U

FEIBA obsahuje približne 40 mg sodíka na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

1 000 U

FEIBA obsahuje približne 80 mg sodíka na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

2 500 U

FEIBA obsahuje približne 200 mg sodíka na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 10 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne adekvátne a kontrolované štúdie s kombinovaným alebo sekvenčným podávaním FEIBY a rekombinantného faktora VIIa, antifibrinolytík alebo emicizumabu.

Pri súbežnom podávaní FEIBY spolu so systémovými antifibrinolytikami, ako je kyselina tranexámová a aminokaprónová, je potrebné zvážiť možnosť trombembolickej príhody. Preto sa antifibrinolytiká nemajú podávať približne 6 až 12 hodín po podaní FEIBY. Pri súbežnom podaní rFVIIa sa podľa dostupných údajov *in vitro* v a klinických pozorovaní nemôžu vylúčiť potenciálne liekové interakcie (čo môže viesť k nežiaducim účinkom, ako sú trombembolicke príhody).

Počas dvoch klinických skúšaní s emicizumabom dostalo 23 účastníkov, ktorí dostávali profylaxiu emicizumabom, aj FEIBU na liečbu 78 akútnych krvácaní. Zo 78 krvácaní bolo 59 zvládnutých priemernou dennou dávkou ≤ 100 U/kg/deň počas ≤ 2 dní bez komplikácií TMA. 19 zo 78 krvácaní bolo zvládnutých s dávkou > 100 U/kg/deň počas > 1 dňa s komplikáciou TMA, ktorá sa vyskytla u 3 pacientov (z toho 2 pacienti dostali aj rFVIIa pre tú istú príhodu krvácania). Pozri časť 4.4.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú žiadne dostupné údaje o použití FEIBY u gravidných žien. Lekári musia zvážiť potenciálne riziká a predpísať FEIBU iba v nevyhnutných prípadoch, pričom treba vziať do úvahy, že gravidita je

spojená so zvýšeným rizikom trombembolických príhod a že niektoré komplikácie gravidity sú spojené so zvýšeným rizikom DIK.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití FEIBY počas dojčenia. Koagulačné faktory sú veľké molekuly bielkovín, preto je ich množstvo v materskom mlieku pravdepodobne veľmi nízke. Keďže však nie sú k dispozícii žiadne údaje, lekári musia zvážiť potenciálne riziká a predpísať FEIBU iba v nevyhnutných prípadoch, pričom treba vziať do úvahy, že popôrodné obdobie je spojené so zvýšeným rizikom trombembolických príhod.

Fertilita

Reprodukčné štúdie na zvieratách s FEIBOU neboli zrealizované a ani účinky FEIBY na fertilitu neboli v kontrolovaných klinických štúdiách stanovené. Pozri časť 4.4 pre informácie o infekcii parvovírusom B19.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

FEIBA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

FEIBA môže vyvolať reakcie z precitlivenosti alergického typu, ktoré zahŕňajú žihľavku, angioedém, gastrointestinálne prejavy, bronchospazmus a pokles krvného tlaku; tieto reakcie môžu byť závažné a môžu byť systémové (napr. anafylaxia s urtikáriou a angioedémom, bronchospazmus a obehový šok). Pozri tiež časť 4.4 Reakcie z precitlivenosti.

Nežiaduce reakcie uvedené v tejto časti boli hlásené zo sledovania po uvedení lieku na trh ako aj zo štúdií s FEIBOU na liečbu krvácajúcich epizód u pediatrických a dospelých pacientov s hemofiliou A alebo B a s inhibítormi faktorov VIII alebo IX. Jedna štúdia zahŕňala aj pacientov so získanou hemofiliou s inhibítorom faktora VIII (2 zo 49 pacientov). Boli pridané aj údaje z tretej štúdie, ktorá porovnávala profylaxiu a liečbu „on-demand“ (podľa potreby).

Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté	≥ 1/10
časté	≥ 1/100 až < 1/10
menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
veľmi zriedkavé	< 1/10 000
neznáme	(z dostupných údajov)

Nežiaduce reakcie		
Trieda orgánových systémov (SOC)	Výraz uprednostnený podľa MedDRA	Frekvencia*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIK)	Neznáme
	Zvýšený titer inhibítora (anamnestická odpoveď) ^a	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita ^c	Časté
	Žihľavka	Neznáme
	Anafylaktická reakcia	Neznáme

Nežiaduce reakcie		
Trieda orgánových systémov (SOC)	Výraz uprednostnený podľa MedDRA	Frekvencia*
Poruchy nervového systému	Parestézia Zníženie citlivosti Trombotická cievna mozgová príhoda (CMP) Embolická CMP Bolesť hlavy ^c Ospalosť Závrat ^b Dysgeúzia	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Časté Neznáme Časté Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Infarkt myokardu Tachykardia	Neznáme Neznáme
Poruchy ciev	Trombóza Venózna trombóza Artérová trombóza Embólia (trombembolické komplikácie) Hypotenzia ^c Hypertenzia Návaly tepla	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Časté Neznáme Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Pľúcna embólia Bronchospazmus Sipot Kašeľ Dyspnoe	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Hnačka Abdominálny diskomfort Nauzea	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pocit típnutia na tvári Angioedém Urtikária Svrbenie Vyrážka ^c	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste vpichu Malátnosť Pocit tepla Triaška Pyrexia Bolesť na hrudníku Diskomfort na hrudníku	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Pokles krvného tlaku Pozitívna protilátok proti povrchovému antigénu hepatitídy B ^c Zvýšené hladiny D-diméru	Neznáme Časté Neznáme

* Presný odhad miery týchto nežiaducich reakcií nie je možný z dostupných údajov.

^a Zvýšený titer inhibítora (anamnestická odpoveď) [výraz nie je preferovaným termínom podľa MedDRA] znamená vzostup už predtým prítomného titra inhibítora po podaní FEIBY. Pozri časť 4.4.

^b Nežiaduce účinky publikované v pôvodných štúdiách a štúdiách profylaxie. Uvádzaná frekvencia je iba zo štúdií profylaxie.

^c Nežiaduce účinky publikované v štúdiách profylaxie. Uvádzaná frekvencia je zo štúdií profylaxie.

Skupinové reakcie

Ďalšie príznaky reakcií z precitlivenosti na lieky vyrobené z ľudskej plazmy zahŕňajú letargiu a nepokoj.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Riziko trombotických a trombembolických príhod (vrátane DIK, infarktu myokardu, venózne trombozy a pľúcnej embólie) sa môže zvýšiť vysokými dávkami FEIBY. Niektoré hlásené trombembolické príhody sa vyskytli po dávke vyššej ako 200 U/kg telesnej hmotnosti alebo u pacientov s inými rizikovými faktormi pre trombembolické príhody. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky trombotickej alebo trombembolickej príhody, podávanie infúzie sa má ihneď zastaviť a majú sa zaviesť náležité diagnostické a terapeutické opatrenia. Pozri časť 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, koagulačné faktory, ATC kód: B02BD03

Hoci bola FEIBA vyvinutá začiatkom 70-tych rokov a jej aktivita obchádzajúca inhibítora faktora VIII bola preukázaná *in vitro* aj *in vivo*, jej mechanizmus účinku je stále predmetom vedeckej diskusie. FEIBA, ako sa zistilo pri testoch aktivity, sa skladá zo zymogénov protrombínového komplexu, ktoré sú prokoagulačné (protrombín, FVII, FIX, FX) aj antikoagulačné (proteín C) v relatívne rovnakých množstvách v ľubovoľnej jednotke účinnosti FEIBY, ale obsah prokoagulačného enzýmu je relatívne nízky. FEIBA teda obsahuje proenzýmy faktorov protrombínového komplexu, ale len veľmi malé množstvá ich aktivačných produktov, pričom obsahy FVIIa sú najvyššie.

Súčasná vedecká práca poukazuje na úlohu špecifických zložiek aktivovaného protrombínového komplexu, protrombínu (FII) a aktivovaného faktora X (FXa) v mechanizme účinku FEIBY.

FEIBA kontroluje krvácanie indukciou a uľahčením tvorby trombínu, čo je proces, pre ktorý je tvorba protrombinázového komplexu kľúčová. Množstvo biochemických štúdií *in vitro* a *in vivo* ukázalo, že FXa a protrombín hrajú rozhodujúcu úlohu v aktivite FEIBY. Zistilo sa, že protrombinázový komplex je hlavným cieľovým miestom pre FEIBU. Okrem protrombínu a FXa obsahuje FEIBA aj ďalšie proteíny protrombínového komplexu, ktoré môžu tiež uľahčiť hemostázu u pacientov s hemofiliou s inhibítormi.

Liečba pacientov s hemofiliou B s inhibítormi

Skúsenosti u pacientov s hemofiliou B s inhibítormi faktora IX sú obmedzené pre zriedkavosť ochorenia. Päť pacientov s hemofiliou B s inhibítormi bolo liečených FEIBOU počas klinických štúdií buď podľa potreby, profylakticky alebo kvôli chirurgickým zákrokom.

V prospektívnej otvorenej, randomizovanej, paralelnej klinickej štúdii u pacientov s hemofiliou A alebo B s perzistentnými inhibítormi s vysokým titrom (090701, PROOF) bolo 36 pacientov randomizovaných buď na 12-mesačnú $\pm$ 14-dňovú profylaktickú liečbu alebo na liečbu podľa potreby. 17 pacientov v ramene s profylaxiou dostávalo 85 ± 15 U/kg FEIBY podávanej každý druhý deň

a 19 pacientov v ramene liečby podľa potreby bolo liečených individuálne podľa rozhodnutia lekára. Dvaja pacienti s hemofiliou B s inhibítormi boli liečení v ramene s liečbou podľa potreby a jeden pacient s hemofiliou B bol liečený v profylaktickom ramene. Stredná hodnota ABR (anualizovaná miera krvácania, z angl. *annualized bleeding rate*) pre všetky typy epizód krvácania u pacientov v ramene s profylaxiou (stredná hodnota ABR = 7,9) bola nižšia ako u pacientov v ramene s liečbou podľa potreby (stredná hodnota ABR = 28,7), čo predstavuje 72,5 % zníženie mediánu ABR medzi liečebnými ramenami.

V ďalšej ukončenej prospektívnej neintervenčnej sledovacej štúdii peroperatívneho použitia FEIBY (PASS-INT-003, SURF) bolo vykonaných celkovo 34 chirurgických zákrokov u 23 pacientov. Väčšinu pacientov (18) tvorili pacienti s vrodenu hemofiliou A s inhibítormi, dvaja pacienti s hemofiliou B s inhibítormi a traja pacienti so získanou hemofiliou A s inhibítormi. Trvanie expozície FEIBE sa pohybovalo od 1 do 28 dní, s priemerom 9 dní a mediánom 8 dní. Priemerná kumulatívna dávka bola 88 347 U a stredná dávka bola 59 000 U. U pacientov s hemofiliou B s inhibítormi bola najdlhšia expozícia FEIBE 21 dní a maximálna podaná dávka bola 7 324 U.

Okrem toho sa v literatúre uvádza 48 pacientov s hemofiliou B s inhibítorom faktora IX, u ktorých sa FEIBA použila na liečbu a prevenciu krvácajúcich epizód (34 pacientov s hemofiliou B s inhibítormi bolo liečených podľa potreby, šiesti pacienti s hemofiliou B s inhibítormi boli liečení profylakticky a ôsmi pacienti s hemofiliou B s inhibítormi boli liečení kvôli chirurgickým zákrokom).

Znášanlivosť a bezpečnosť použitia FEIBY rekonštituovanej v úplnom objeme alebo v zredukovanom objeme o 50 % a pri zvýšenej rýchlosti podávania infúzie u hemofilických pacientov s inhibítormi sa sledovala v prospektívnej otvorenej, randomizovanej, skríženej štúdii (091501). Liečených bolo 33 pacientov a štúdiu dokončilo 28 pacientov. FEIBA bola v tejto štúdii rekonštituovaná v objeme zredukovanom o 50 % (koncentrácia 100 U/ml) a bola podávaná všetkým pacientom i.v. s rýchlosťou podávania infúzie 2, 4 a 10 U/kg/min v dávke podľa SPC (*labelled dose*) 85 U/kg $\pm$ 15 U/kg. Primárne cieľové ukazovatele boli znášanlivosť a bezpečnosť pri objeme zredukovanom o 50 % (zvýšená koncentrácia), pri štandardnej a pri zvýšenej rýchlosti podávania infúzie. Štúdia preukázala, že zvýšená koncentrácia (100 U/ml) ako aj vyššie rýchlosti podávania infúzie (4 a 10 U/kg/min) boli dobre tolerované a bezpečnostný profil bol porovnateľný ako pri dávke 85 U/kg $\pm$ 15 U/kg. Pacienti, ktorí dostali zredukovaný objem o 50 % (zvýšenú koncentráciu) štandardnou rýchlosťou podávania infúzie 2 U/kg/min, mali podobnú mieru nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou (*Treatment Emergent Adverse Events* (TEAE)) v porovnaní s tými, ktorí dostali štandardný objem (koncentrácia 50 U/ml) pri rovnakej rýchlosti podávania infúzie. Neboli hlásené žiadne TEAE pri podávaní infúzie rýchlosťou 4 U/kg/min. U pacientov, ktorí dostali zredukovaný objem o 50 % (100 U/ml) pri rýchlosti podávania infúzie 10 U/kg/min, bol zaznamenaný 1 súvisiaci nezávažný TEAE. Navyše pacienti, ktorí dostali zredukovaný objem o 50 % (zvýšenú koncentráciu) pri rýchlosti podávania infúzie 4 U/kg/min a 10 U/kg/min, nezaznamenali žiadny závažný TEAE, žiadnu hypersenzitívnu reakciu, žiadnu reakciu v mieste podávania infúzie, žiadne trombotické TEAE alebo TEAE, ktoré by viedli k vysadeniu lieku alebo prerušeniu štúdie. Celkovo boli pozorované TEAE, ktoré boli v súlade so známym bezpečnostným profilom FEIBY u pacientov s hemofiliou s inhibítormi.

V otvorenej, nekontrolovanej, neintervenčnej pozorovacej štúdii o bezpečnosti FEIBY po registrácii (PASS-EU-006) bolo zaradených 75 pacientov (priemerný vek 34,8 rokov, 70 mužov a 5 žien), z ktorých 73 malo hemofiliu A s inhibítormi a 2 hemofiliu B s inhibítormi a boli liečení FEIBOU. Zo 65 pacientov s vrodenu hemofiliou, 63 malo vrodenu hemofiliu A a 2 mali vrodenu hemofiliu B. Na začiatku štúdie bola predpísaná FEIBA 43 pacientom profylakticky a 32 bola predpísaná FEIBA za účelom liečby. Vyššie rýchlosti podávania infúzie (> 2 U/kg/min) sa použili u 6 pediatrických pacientov vo veku 11 mesiacov až 11 rokov a u 5 adolescentov vo veku 13 až 16 rokov. Z 320 infúzií s dostupnou rýchlosťou infúzie, ktoré boli podané 7 pediatrickým a 6 adolescentným pacientom, bolo 129 infúzií (40,3 %) podaných 2 pacientom (obaja pediatrickí) s rýchlosťou podávania infúzie > 10 U/kg/min, 26 infúzií (8,1 %) 7 pacientom (4 pediatrickí; 3 adolescenti) s rýchlosťou podávania infúzie > 4 a $\leq$ 10 U/kg/min, 135 infúzií (42,2 %) 7 pacientom (3 pediatrickí; 4 adolescenti) s rýchlosťou podávania infúzie > 2 a $\leq$ 4 U/kg/min a 30 infúzií (9,4 %) 3 pacientom (1 pediatrický, 2 adolescenti) s rýchlosťou podávania infúzie $\leq$ 2 U/kg/min.

Existujú aj ojedinelé správy o použití FEIBY pri liečbe pacientov so získanými inhibítormi faktorov IX, X, XI a XIII.

V zriedkavých prípadoch sa FEIBA použila aj u pacientov s prítomnosťou inhibítora von Willebrandovho faktora.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Keďže o mechanizme účinku FEIBY sa stále vedú diskusie, nie je možné vyvodiť definitívne závery týkajúce sa jej farmakokinetických vlastností.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity sa realizovali na myšiach s funkčne vyradeným faktorom VIII a na zdravých myšiach a potkanoch s použitím dávok prevyšujúcich maximálnu dennú dávku odporúčanú pre ľudí (> 200 U/kg telesnej hmotnosti). Na ich základe je možné usúdiť, že nežiaduce účinky spojené s FEIBOU sú hlavne dôsledkom hyperkoagulácie spôsobenej farmakologickými vlastnosťami.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní na zvieratách sú prakticky neuskutočniteľné vzhľadom na interferenciu s tvorbou protilátok proti heterológnym proteínom.

Keďže sa ľudské krvné koagulačné faktory nepovažujú za karcinogénne alebo mutagénne, nepovažovalo sa za potrebné zrealizovať experimentálne štúdie na zvieratách, najmä na heterológnych druhoch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok: chlorid sodný
citrónan sodný

Rozpúšťadlo: voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem rozpúšťadla uvedeného v časti 6.6.

Tak ako pri všetkých liekoch na zrážanie krvi, účinnosť a tolerancia lieku môže byť znížená zmiešaním s inými liekmi. Pred a po podaní FEIBY sa odporúča prepláchnuť žilový katéter vhodným roztokom, napr. izotonickým fyziologickým roztokom.

Koagulačné faktory vyrobené z ľudskej plazmy sa môžu adsorbovať na vnútorný povrch určitých typov injekčných /infúzných pomôcok. Ak by sa tak stalo, mohlo by to spôsobiť zlyhanie liečby. Preto sa na podanie FEIBY môžu používať iba schválené plastové infúzne pomôcky.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita pripraveného roztoku je preukázaná po dobu 3 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda rekonštitúcie nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie (kontrolované a validované aseptické podmienky), liek sa má použiť okamžite.

Ak sa roztok pripravený na použitie nepodá okamžite, za podmienky a čas uchovávania je zodpovedný používateľ.

Rekonštituovaný liek sa nesmie uchovávať v chladničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok sa dodáva v injekčnej liekovke z povrchovo upraveného bezfarebného skla (hydrolytický typ I pre veľkosť balenia 500 U a 2500 U; hydrolytický typ II pre veľkosť balenia 1 000 U). Rozpúšťadlo sa dodáva v injekčnej liekovke vyrobenej z povrchovo upraveného bezfarebného skla (hydrolytický typ I pre 5 ml, 10 ml a 25 ml). Injekčné liekovky sú uzavreté zátkou z butylovej gumy.

FEIBA 100 U/ml je dostupná v nasledujúcich baleniach:

1 x 500 U
1 x 1 000 U
1 x 2 500 U

Balenie 500 U / 1 000 U / 2 500 U obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s 500 U / 1 000 U / 2 500 U FEIBA prášok na infúzny roztok
- 1 injekčnú liekovku s 5 ml / 10 ml / 25 ml vody na injekcie
- 1 BAXJECT II Hi-Flow
- 1 jednorazovú injekčnú striekačku
- 1 krídelkovú ihlu

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

FEIBA sa má rekonštituovať bezprostredne pred podaním. Roztok sa má použiť okamžite (pretože liek neobsahuje konzervačné látky).

Jemne krúžte, kým sa všetok liek nerozpustí. Uistite sa, že FEIBA je úplne rozpustená; inak cez filter zariadenia prejde menej jednotiek FEIBY.

Po rekonštitúcii sa má roztok pred podaním skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú usadeniny.

Otvorené nádoby sa nesmú znovu použiť.

Liek nepoužívajte, ak je porušená jeho sterilná bariéra, poškodený obal alebo ak vykazuje znaky znehodnotenia.

Na rekonštitúciu používajte iba pribalenú vodu na injekcie a priloženú súpravu pomôcok. Ak sa používajú iné pomôcky, ako sú priložené, zaistite použitie vhodného filtra s veľkosťou pórov aspoň 149 µm.

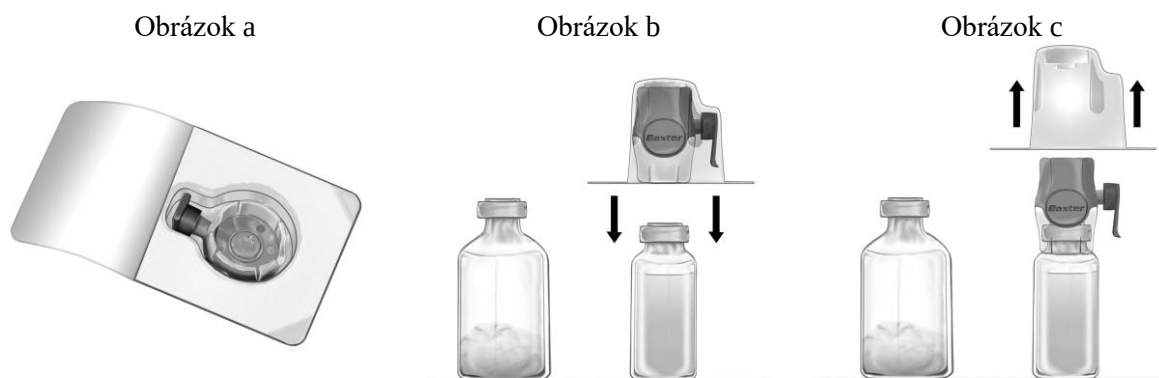
Rekonštituovaný liek sa nesmie uchovávať v chladničke.

Po kompletnej rekonštitúcii FEIBY sa infúzia má podať okamžite a do 3 hodín od rekonštitúcie má byť podávanie ukončené.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Rekonštitúcia prášku na infúzny roztok s použitím pomôcky BAXJECT II Hi-Flow:

1. Zohrejte neotvorenú injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (vodou na injekcie) na teplotu miestnosti (15 °C – 25 °C), napr. ponorením do vodného kúpeľa (max. +37 °C) na niekoľko minút, ak je to potrebné.
2. Odstráňte ochranné viečko z injekčnej liekovky s práškom a z injekčnej liekovky s rozpúšťadlom a dezinfikujte gumové zátky oboch injekčných liekoviek. Injekčné liekovky umiestnite na rovný povrch.
3. Otvorte balenie pomôcky BAXJECT II Hi-Flow odtrhnutím ochrannéj fólie bez toho, aby ste sa dotkli obsahu vo vnútri balenia (obr. a). Nevyberajte pomôcku z balenia.
4. Otočte balenie a prepichnete gumenú zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom priehľadným plastovým hrotom (obr. b). Odstráňte obal z BAXJECTU II Hi-Flow (obr. c). Neodstraňujte modré ochranné viečko z pomôcky BAXJECT II Hi-Flow.
5. Teraz celý systém s BAXJECTOM II Hi-Flow pripevneným na injekčnú liekovku s rozpúšťadlom obráťte tak, aby bola injekčná liekovka s rozpúšťadlom navrchu. Fialovým plastovým hrotom prepichnete zátku injekčnej liekovky s FEIBOU. Rozpúšťadlo sa nasaje vakuom do injekčnej liekovky s FEIBOU (obr. d).
6. Jemne krúžte, ale netraste, s celým systémom, kým sa všetok prášok nerozpustí. Uistite sa, že FEIBA je úplne rozpustená, inak neprejde liečivo cez filter pomôcky.



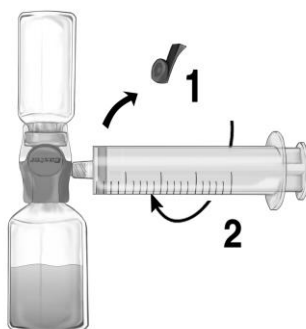
Infúzia

1. Odstráňte modré ochranné viečko z BAXJECTU II Hi-Flow. Pevne pripojte injekčnú striekačku k BAXJECTU II Hi-Flow. **NENASAJTE VZDUCH DO INJEKČNEJ STRIEKAČKY** (obr. e). Na zabezpečenie pevného spojenia injekčnej striekačky s BAXJECTOM II Hi-Flow sa odporúča použiť injekčnú striekačku so systémom luer lock (otáčajte injekčnú striekačku v smere hodinových ručičiek, kým nebude pevne nasadená).
2. Obráťte celý systém tak, aby rozpustený liek bol hore. Natiahnite rozpustený liek do injekčnej striekačky POMALÝM ťahaním piestu smerom dozadu a zabezpečte, aby pevné spojenie injekčnej striekačky s BAXJECTOM II Hi-Flow zostalo počas celého procesu naťahovania infúzneho roztoku (obr. f).
3. Odpojte injekčnú striekačku.
4. Ak je roztok v injekčnej striekačke spenený, počkajte, kým sa pena stratí. Roztok podávajte pomaly intravenózne pomocou dodávaného infúzneho setu.

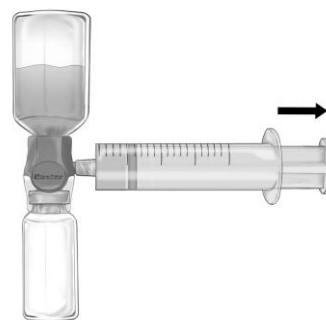
Obrázok d



Obrázok e



Obrázok f



Neprekročte rýchlosť podávania infúzie 10 U FEIBA/kg telesnej hmotnosti za minútu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0109/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. máj 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv www.sukl.sk.