

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FEIBA 100 U/ml prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: antiinhibiční komplex koagulačních faktorů

1 ml obsahuje 100 U* antiinhibičního komplexu koagulačních faktorů.

Přípravek FEIBA 100 U/ml je dostupný ve třech různých velikostech balení:

- Velikost balení 500 U FEIBA obsahuje 500 U antiinhibičního komplexu koagulačních faktorů ve 200 – 600 mg lidského plazmatického proteinu.
- Velikost balení 1 000 U FEIBA obsahuje 1 000 U antiinhibičního komplexu koagulačních faktorů ve 400 – 1 200 mg lidského plazmatického proteinu.
- Velikost balení 2 500 U FEIBA obsahuje 2 500 U antiinhibičního komplexu koagulačních faktorů v 1 000 – 3 000 mg lidského plazmatického proteinu.

Přípravek FEIBA obsahuje také koagulační faktory II, IX a X převážně v neaktivované formě, dále aktivovaný koagulační faktor VII. Antigen koagulačního faktoru VIII (FVIII C:Ag) je přítomen v koncentraci až 0,1 U/1 U FEIBA. Faktory kalikrein-kininového systému, pokud jsou vůbec přítomny, jsou obsaženy pouze ve stopovém množství.

* 1 jednotka FEIBA zkracuje aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) plazmy s inhibitorem faktoru VIII o 50 % nárazníkové hodnoty (blank value).

Pomocné látky se známým účinkem:

500 U

Přípravek FEIBA obsahuje přibližně 40 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

1 000 U

Přípravek FEIBA obsahuje přibližně 80 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

2 500 U

Přípravek FEIBA obsahuje přibližně 200 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Bílý, téměř bílý nebo světle zelený prášek. Hodnota pH roztoku připraveného k použití je mezi 6,5 až 7,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A s inhibitory.
- Léčba krvácení u pacientů s hemofilií B s inhibitory.
- Léčba a profylaxe krvácení u nehemofilických pacientů se získanými inhibitory faktoru VIII.
- Profylaxe při chirurgických výkonech u pacientů s hemofilií A s inhibitory

Přípravek FEIBA je možné použít pro všechny věkové skupiny.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi v léčbě poruch srážlivosti.

Dávkování

Dávkování a délka trvání léčby jsou závislé na závažnosti poruchy hemostázy, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Dávkování a četnost podání se vždy má řídit klinickou účinností v každém individuálním případě.

Obecně se doporučuje podávat 50 – 100 U přípravku FEIBA na kg tělesné hmotnosti. Celková jednotlivá dávka však nesmí přesáhnout 100 U/kg tělesné hmotnosti a maximální celková denní dávka nesmí přesáhnout 200 U/kg tělesné hmotnosti, pokud závažnost krvácení neopravňuje a neospravedlňuje použití vyšších dávek. Viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Zkušenosti u dětí do 6 let jsou omezené; dávkovací režim má být upraven podle klinického stavu dítěte jako u dospělých.

1) Spontánní krvácení

Krvácení do kloubů, svalů a měkkých tkání

U lehkých až středně těžkých krvácení se doporučuje dávka 50 – 75 U/kg tělesné hmotnosti ve 12hodinových intervalech. Léčba má pokračovat, dokud se neobjeví jasné známky klinického zlepšení, jako je ústup bolesti, zmenšení otoku nebo zlepšení hybnosti kloubu.

U těžkých krvácení do svalů a měkkých tkání, jako je retroperitoneální krvácení, se doporučuje dávka 100 U/kg tělesné hmotnosti ve 12hodinových intervalech.

Slizniční krvácení

Doporučuje se dávka 50 U/kg tělesné hmotnosti každých 6 hodin při pečlivém sledování pacienta (vizuální kontrola krvácení, opakované stanovení hematokritu). Pokud se krvácení nezastaví, může být dávka zvýšena na 100 U/kg tělesné hmotnosti, celková denní dávka však nesmí překročit 200 U/kg tělesné hmotnosti.

Jiná závažná krvácení

Při těžkém krvácení, jako např. krvácení do CNS, se doporučuje dávka 100 U/kg tělesné hmotnosti ve 12hodinových intervalech. V individuálních případech může být přípravek FEIBA podáván v intervalech 6 hodin, dokud nedojde k výraznému klinickému zlepšení. (Nesmí se překročit maximální denní dávka 200 U/kg tělesné hmotnosti!)

2) Chirurgické výkony

Při chirurgických výkonech lze před operací podat první dávku 100 U/kg tělesné hmotnosti a další dávku 50 – 100 U/kg tělesné hmotnosti lze podat po 6 – 12 hodinách. Jako pooperační udržovací dávku lze v 6 až 12hodinových intervalech podávat 50 – 100 U/kg tělesné hmotnosti. Dávkování, intervaly a délka trvání léčby před operací a po ní se řídí chirurgickým výkonem, celkovým stavem pacienta a klinickou účinností v každém jednotlivém případě (Nesmí se překročit maximální denní dávka 200 U/kg tělesné hmotnosti!).

3) Profylaxe u pacientů s hemofilii A s inhibitory

Profylaxe krvácení u pacientů s vysokým titrem inhibitoru a častým krvácením, u nichž nebyla imunotoleranční léčba (ITI) úspěšná nebo se o ITI neuvažuje:

Doporučuje se dávka 70 – 100 U/kg tělesné hmotnosti každý druhý den. Tato dávka může být zvýšena až na 100 U/kg tělesné hmotnosti denně, pokud pacient dále krvácí, nebo může být postupně snížena.

Profylaxe krvácení u pacientů s vysokým titrem inhibitoru podstupujících ITI (imunotoleranční léčbu):

Přípravek FEIBA může být podáván současně s koagulačním faktorem VIII, v dávce 50 – 100 U/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně, dokud nedojde k poklesu hladiny inhibitoru pod 2 BU.*

*1 Bethesda jednotka (BU) je definována jako množství protilátek, které inhibuje 50 % aktivity faktoru VIII v inkubované plazmě (2 hodiny při 37 °C).

4) Použití přípravku FEIBA u zvláštních skupin pacientů

Informace týkající se pacientů s hemofilii B s inhibitory faktoru IX viz bod 5.1.

Přípravek FEIBA byl také použit v kombinaci s koncentrátem faktoru VIII k dlouhodobé léčbě s cílem úplně a trvale eliminovat inhibitor faktoru VIII.

Monitorování

V případě neadekvátní odpovědi na léčbu tímto přípravkem je doporučeno vyšetření počtu trombocytů vzhledem k tomu, že dostatečný počet funkčně intaktních trombocytů je považován za nezbytný pro účinnost přípravku.

Vzhledem ke komplexnímu mechanismu účinku není k dispozici přímé monitorování léčivé látky. Koagulační testy, jako doba srážení plné krve (WBCT), tromboelastogram (TEG, r-hodnota) a aPTT obvykle prokazují jen mírné snížení a vždy nekorelují s klinickým zlepšením. Proto mají tyto testy pouze omezený význam při hodnocení léčby přípravkem FEIBA. Viz bod 4.4.

Způsob podání

Podávejte pomalu intravenózní infuzí. Přípravek FEIBA se má podávat infuzí rychlostí 2 U/kg tělesné hmotnosti za minutu. U pacientů dobře tolerujících infuzní rychlost 2 U/kg tělesné hmotnosti za minutu lze rychlost při dalších infuzích zvýšit až na maximálně 10 U/kg tělesné hmotnosti za minutu. Viz bod 5.1.

Návod na rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Pokud jsou k dispozici terapeutické alternativy, přípravek FEIBA nesmí být použit v následujících situacích:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC).
- Akutní trombóza nebo embolie (včetně infarktu myokardu).

Viz bod 4.4.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

UPOZORNĚNÍ

Hypersenzitivní reakce

Přípravek FEIBA může vyvolat hypersenzitivní reakce alergického typu zahrnující kopřivku, angioedém, gastrointestinální projevy, bronchospasmus a hypotenzi; tyto příznaky mohou být závažné a mohou být systémové (např. anafylaxe s kopřivkou a angioedémem, bronchospasmus a oběhový šok). Byly také hlášeny další infuzní reakce, jako je zimnice, horečka a hypertenze.

Pacienti musí být informováni o časných známkách hypersenzitivních reakcí, které zahrnují například erytém, vyrážku, kopřivku, svědění, obtížné dýchání / dyspnoe, tlak na hrudi, celkovou nevolnost, závrať a pokles krevního tlaku, které mohou vyústit v alergický šok.

Při prvním známce nebo příznaku reakce na infuzi / hypersenzitivní reakce se podávání přípravku FEIBA musí ukončit a zahájit lékařskou péči podle potřeby.

Při zvažování opakovaného podání přípravku FEIBA pacientům s podezřením na hypersenzitivitu vůči přípravku nebo některé z jeho složek je nutno pečlivě zvážit očekávaný přínos vzhledem k riziku opakované expozice, přičemž je třeba vzít v úvahu známý nebo předpokládaný typ hypersenzitivity pacienta (alergický nebo nealergický), včetně možné léčebné a/nebo preventivní terapie nebo alternativních léčiv.

Trombotické a tromboembolické příhody

V průběhu léčby přípravkem FEIBA se objevily tromboembolické příhody včetně diseminované intravaskulární koagulace (DIC), žilní trombózy, plicní embolie, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody.

Některé z těchto příhod se vyskytly po aplikaci dávek vyšších než 200 U/kg/den nebo u pacientů s dalšími rizikovými faktory tromboembolických příhod (včetně DIC, pokročilé aterosklerózy, crush syndromu nebo septikemie). Souběžná léčba rekombinantním faktorem VIIa (rFVIIa) může zvýšit riziko vzniku tromboembolické příhody. Riziko trombotických a tromboembolických příhod se zvyšuje po aplikaci vysokých dávek přípravku FEIBA. U pacientů s vrozenou nebo získanou hemofilií má být vždy zvažována možná existence takových rizikových faktorů.

Přípravek FEIBA má být používán se zvláštní opatrností u pacientů s vyšším rizikem tromboembolických komplikací, a to pouze pokud nejsou k dispozici žádné alternativy léčby. Zahrnuje to mimo jiné pacienty s anamnézou onemocnění srdce, jaterního onemocnění, DIC, tepennou či žilní trombózou, nehybností po operaci, starší pacienty a novorozence.

V klinických studiích s přípravkem FEIBA nebyla hlášena trombotická mikroangiopatie (TMA). Případy TMA byly hlášeny v klinickém hodnocení emicizumabu, kde pacienti dostávali přípravek FEIBA jako součást léčebného režimu při průlomovém krvácení. Bezpečnost a účinnost přípravku FEIBA při průlomovém krvácení u pacientů léčených emicizumabem nebyly stanoveny. Proto je nezbytné

posouzení přínosu a rizika při podávání přípravku FEIBA pacientům léčeným emicizumabem, a tito pacienti musí být pečlivě monitorováni lékařem, který vede jejich léčbu hemofilie (viz také bod 4.5).

Pokud jsou pozorovány známky nebo příznaky trombotických nebo tromboembolických příhod, je třeba infuzi ihned zastavit a podniknout vhodné diagnostické a léčebné kroky.

Jednotlivá dávka 100 U/kg tělesné hmotnosti a denní dávka 200 U/kg tělesné hmotnosti nesmí být překročena, pokud závažnost krvácení neodůvodňuje použití vyšších dávek. Pokud je přípravek použit k zastavení krvácení, může být podáván pouze tak dlouho, jak je to nezbytně nutné k dosažení terapeutického účinku.

Monitorování léčby

Nesmí být překročeny jednotlivé dávky 100 U/kg tělesné hmotnosti a celkové denní dávky 200 U/kg tělesné hmotnosti. Pacienty dostávající dávky 100 U/kg tělesné hmotnosti nebo vyšší je nutno pečlivě sledovat zejména s ohledem na rozvoj DIC a/nebo akutního koronárního syndromu a/nebo trombotických a tromboembolických komplikací. Vysoké dávky přípravku FEIBA mají být podávány jen po dobu nezbytně nutnou k zástavě krvácení.

V případě významných změn krevního tlaku nebo tepové frekvence, při dýchacích obtížích, kašli nebo bolesti na hrudi je třeba infuzi ihned přerušit a zahájit vhodná diagnostická a terapeutická opatření. K významným laboratorním parametrům svědčícím pro DIC patří snížení hladiny fibrinogenu, snížení počtu trombocytů, a/nebo přítomnost fibrin/fibrinogen degradačních produktů (FDP). Pro DIC dále svědčí významné prodloužení trombinového času, protrombinového času nebo aPTT. U hemofilických pacientů s inhibitory nebo u pacientů se získanými inhibitory faktorů VIII, IX a/nebo XI je aPTT prodloužen v důsledku základního onemocnění.

Hemofiliciti pacienti s inhibitory nebo se získanými inhibitory koagulačních faktorů, kteří jsou léčeni přípravkem FEIBA, mohou mít zvýšený sklon ke krvácení a současně zvýšené riziko trombózy.

Laboratorní testy a klinická účinnost

In vitro testy jako je aPTT, doba srážení plné krve (WBCT) a tromboelastogram (TEG) jako doklad účinnosti nemusejí korelovat s klinickým zlepšením. Proto pokusy o normalizaci těchto hodnot zvyšováním dávky FEIBA nemohou být úspěšné, a dokonce se zásadně nedoporučují vzhledem k možnému riziku navození DIC při předávkování.

Význam počtu trombocytů

V případě neuspokojivé odpovědi na léčbu přípravkem FEIBA se doporučuje vyšetření počtu trombocytů, protože dostatečný počet funkčně intaktních trombocytů je považován za nezbytný pro účinnost přípravku FEIBA.

OPATŘENÍ

Trombotické a tromboembolické komplikace

V následujících situacích má být přípravek FEIBA používán jen tehdy, pokud nelze očekávat odpověď na léčbu jiným vhodným koncentrátem koagulačního faktoru, tj. při velmi vysokém titru inhibitoru a život ohrožujícím krvácení nebo riziku krvácení (posttraumatickém nebo pooperačním).

- Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC): laboratorní nálezy a/nebo klinické příznaky.
- Poškození jater: Vzhledem ke zpomalenému vylučování koagulačních faktorů jsou pacienti s poškozením jater vystaveni vyššímu riziku rozvoje DIC.
- Ischemická choroba srdeční, akutní trombóza a/nebo embolie.

Pacienty dostávající přípravek FEIBA je nutno sledovat s ohledem na rozvoj DIC, akutního koronárního syndromu a/nebo příznaky trombotických či tromboembolických komplikací. Při prvních

známkách nebo příznacích trombotických nebo tromboembolických příhod je třeba infuzi ihned zastavit a podniknout vhodné diagnostické a léčebné kroky.

Nedostatečná odpověď na antiinhibitorové látky

Vzhledem k faktorům specifickým pro jednotlivé pacienty může být odpověď na antiinhibitorové přípravky rozdílná a při konkrétní krvácivé příhodě mohou pacienti reagující nedostatečně na jednu látku reagovat uspokojivě na jinou látku. Při nedostatečné odpovědi na jeden antiinhibitorový přípravek má být zváženo podání jiného vhodného přípravku.

Anamnestické odpovědi

Podání přípravku FEIBA pacientům s inhibitory může vyvolat úvodní anamnestický vzestup hladin inhibitoru. Po delším podávání přípravku FEIBA však mohou inhibitory klesat. Klinické a publikované údaje naznačují, že účinnost přípravku FEIBA není snížena.

Interference s laboratorními testy

Po podání vysokých dávek přípravku FEIBA může přechodný vzestup pasivně přenesených protilátek proti povrchovým antigenům viru hepatitidy B zapříčinit chybnou pozitivní interpretaci výsledku serologického testování.

FEIBA obsahuje izohemaglutininy krve (anti-A a anti-B). Pasivní přenos protilátek proti antigenům erytrocytů, např. A, B, D, může interferovat s některými serologickými testy protilátek červených krvinek, jako je antiglobulinový test (Coombsův test).

Pediatrická populace

Kazuistiky a omezená data z klinických studií naznačují, že přípravek FEIBA může být použit u dětí do 6 let. Dávkovací režim má být upraven podle klinického stavu dítěte jako u dospělých.

Starší pacienti

O použití přípravku FEIBA u starších pacientů existují pouze omezená data z klinických studií.

Profylaktické použití u pacientů s hemofilií B s inhibitory

Kvůli vzácnosti tohoto onemocnění jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje o profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií B (případové studie z literatury, n = 6, klinické údaje v profylaktické studii 090701, n = 1 a PASS-EU-006, n = 1).

Opatření k prevenci přenosu infekčních agens

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a zařazení účinných výrobních kroků, při nichž jsou inaktivovány/odstraněny viry. Přesto nemůže být při podávání léčiv vyráběných z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučena možnost přenosu infekčních agens. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Tato opatření jsou považována za účinná u tzv. obalených virů, jako je HIV, HBV a HCV, a u neobalených virů HAV. Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost na neobalené viry, jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může být nebezpečná pro těhotné ženy (infekce nenarozeného dítěte) a pro jedince, kteří mají imunodeficienci nebo zvýšenou erytropoézu (např. hemolytická anemie).

U pacientů, kteří pravidelně nebo opakovaně dostávají přípravky vyrobené z lidské plazmy, včetně přípravku FEIBA, je třeba zvážit vhodné očkování (proti hepatitidě A a B).

Sodík

500 U

Přípravek FEIBA obsahuje přibližně 40 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

1 000 U

Přípravek FEIBA obsahuje přibližně 80 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

2 500 U

Přípravek FEIBA obsahuje přibližně 200 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 10 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné odpovídající a dobře kontrolované studie kombinovaného nebo sekvenčního podání přípravku FEIBA a rekombinantního faktoru VIIa, antifibrinolytik nebo emicizumabu.

Během léčby přípravkem FEIBA je třeba zvážit možnost tromboembolických příhod, jsou-li používána systémová antifibrinolytika jako kyselina tranexamová a kyselina aminokapronová. Z tohoto důvodu se nesmí použít antifibrinolytika přibližně 6 až 12 hodin po podání přípravku FEIBA. Podle dostupných *in vitro* údajů a klinického sledování se v případech současného použití rFVIIa nemůže vyloučit léková interakce (potenciálně vedoucí k nežádoucím účinkům jako je tromboembolická příhoda).

V průběhu dvou klinických studií s emicizumabem, 23 účastníků, kteří dostávali profylaxi emicizumabem také dostali přípravek FEIBA k zvládnutí 78 průlomových krvácení. 59 ze 78 krvácení bylo zvládnuto s průměrnou denní dávkou ≤ 100 U/kg/den za ≤ 2 dny bez komplikací TMA. 19 ze 78 krvácení bylo zvládnuto s dávkou > 100 U/kg/den za > 1 den s komplikací TMA, která se vyskytla u 3 pacientů (z toho 2 pacienti dostávali také rFVII pro stejnou krvácivou příhodu) (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostatečné údaje o podávání přípravku FEIBA těhotným ženám nejsou k dispozici. Lékaři mají zvážit možná rizika a přípravek FEIBA předepisovat jen v případě jasné potřeby, přičemž je třeba vzít v úvahu, že těhotenství je charakterizováno zvýšeným rizikem trombózy a závažné komplikace těhotenství jsou spojovány se zvýšeným rizikem DIC.

Kojení

Dostatečné údaje o podávání přípravku FEIBA kojícím ženám nejsou k dispozici. Koagulační faktory jsou velké molekuly proteinů, z tohoto důvodu je pravděpodobné, že množství v lidském mateřském mléku bude velmi malé. Avšak, vzhledem k tomu, že nejsou dostupná žádná data, lékaři mají zvážit možná rizika a přípravek FEIBA předepisovat jen v případě jasné potřeby, přičemž je třeba vzít v úvahu, že poporodní období je charakterizováno zvýšeným rizikem tromboembolických příhod.

Fertilita

Reprodukční studie na zvířatech s přípravkem FEIBA nebyly prováděny a jeho účinky na fertilitu nebyly v kontrolovaných klinických studiích stanoveny.

Informace týkající se infekce parvovirem B19 viz bod 4.4.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek FEIBA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek FEIBA může vyvolat hypersenzitivní reakce alergického typu zahrnující kopřivku, angioedém, gastrointestinální projevy, bronchospasmus a hypotenzi; tyto příznaky mohou být závažné a mohou být systémové (např. anafylaxe s kopřivkou a angioedémem, bronchospasmus a oběhový šok). Viz také bod 4.4 Hypersenzitivní reakce.

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodě byly hlášeny z postmarketingového sledování stejně tak jako ze studií s přípravkem FEIBA k léčbě krvácivých příhod u pediatrických a dospělých pacientů s hemofilií A nebo B a inhibitory faktoru VIII nebo IX. Jedna studie také zahrnovala pacienty se získanou hemofilií s inhibitory faktoru VIII (2 ze 49 pacientů). Byly přidány nežádoucí účinky ze třetí studie srovnávající profylaxi s on-demand léčbou (dle potřeby).

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována podle následující konvence:

Velmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

Velmi vzácné $< 1/10\ 000$

Není známo z dostupných údajů nelze určit

Nežádoucí účinky		
Třída orgánového systému (TOS)	Preferovaný termín MedDRA	Frekvence* dle kategorie
Poruchy krve a lymfatického systému	Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC) Zvýšení titru inhibitoru (anamnestická odpověď) ^a	Není známo Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita ^c Kopřivka Anafylaktická reakce	Časté Není známo Není známo
Poruchy nervového systému	Parestezie Hypestezie Trombotická cévní mozková příhoda Embolická cévní mozková příhoda Bolest hlavy ^c Somnolence Závrat ^b Dysgeuzie	Není známo Není známo Není známo Není známo Časté Není známo Časté Není známo
Srdeční poruchy	Infarkt myokardu Tachykardie	Není známo Není známo

Cévní poruchy	Trombóza Venózní trombóza Arteriální trombóza Embolie (tromboembolické komplikace) Hypotenze ^c Hypertenze Zrudnutí	Není známo Není známo Není známo Není známo Časté Není známo Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Plicní embolie Bronchospasmus Sípot Kašel Dyspnoe	Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Průjem Abdominální diskomfort Nauzea	Není známo Není známo Není známo Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pocit necitlivosti v obličeji Angioedém Kopřivka Svědění Vyrážka ^c	Není známo Není známo Není známo Není známo Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě vpichu Malátnost Pocit horka Zimnice Pyrexie Bolest na hrudi Hrudní diskomfort	Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
Vyšetření	Pokles krevního tlaku Pozitivní protilátky na hepatitidu B ^c Zvýšené hladiny D-dimerů	Není známo Časté Není známo

* Přesný odhad míry těchto nežádoucích účinků není možný z dostupných údajů

^a Zvýšení titru inhibitoru (anamnestická odpověď) [není to preferovaný termín MedDRA] je vzestup dříve přítomných titerů inhibitoru, k němuž dochází po podání přípravku FEIBA. Viz bod 4.4.

^b NÚ hlášeny z původních a profylaktických studií. Frekvence je použita pouze z profylaktické studie.

^c NÚ hlášeny z profylaktické studie. Frekvence je použita z profylaktické studie.

Skupinový účinek

Ostatní příznaky hypersenzitivních reakcí na přípravky získané z plazmy zahrnují letargii a neklid.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouciucinek.

4.9 Předávkování

Riziko trombotických a tromboembolických příhod (včetně DIC, infarktu myokardu, žilní trombózy a plicní embolie) může být zvýšeno podáváním vysokých dávek přípravku FEIBA. Některé hlášené tromboembolické příhody se objevily po podání dávek vyšších než 200 U/kg nebo u pacientů

s rizikovými faktory pro tromboembolické příhody. Pokud se objeví známky nebo příznaky tromboembolických příhod, je třeba ihned zastavit infuzi a zahájit příslušná diagnostická a terapeutická opatření. Viz bod 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragika, krevní koagulační faktory, **ATC kód:** B02BD03.

Ačkoli byl přípravek FEIBA vyvinut po roce 1970 a jeho aktivita obcházející inhibitor faktoru VIII byla demonstrována *in vitro* i *in vivo*, podstata jeho aktivního účinku je stále předmětem vědeckých debat. Jak bylo zjištěno při analýzách léčivé látky, přípravek FEIBA sestává ze zymogenů protrombinázového komplexu, které jsou jak prokoagulační (protrombin FVII, FIX, FX), tak i antikoagulační (protein C) v relativně stejném množství jako libovolná jednotka účinnosti FEIBA, ale množství prokoagulačního enzymu je relativně nízké. FEIBA tedy obsahuje proenzymy faktorů protrombinázového komplexu, ale pouze velmi malé množství jejich aktivačních produktů, přičemž nevyšší je obsah FVIIa.

Nedávné vědecké výzkumy naznačují význam specifických složek aktivovaného protrombinového komplexu, protrombinu (FII) a aktivovaného faktoru X (FXa) v mechanismu účinku FEIBA.

FEIBA reguluje krvácení, protože iniciuje a usnadňuje tvorbu trombinu, což je proces, pro který je rozhodující tvorba protrombinázového komplexu. Mnoho biochemických studií *in vitro* a *in vivo* prokázalo, že FXa a protrombin hrají důležitou úlohu s ohledem na aktivitu přípravku FEIBA. Bylo zjištěno, že přípravek FEIBA působí především na protrombinázový komplex. Vedle protrombinu a FXa obsahuje FEIBA i další proteiny protrombinázového komplexu, které také u hemofilických pacientů s inhibitory podporují hemostázu.

Léčba pacientů s hemofilií B s inhibitory

Zkušenosti s léčbou pacientů s hemofilií B s inhibitory faktoru IX jsou kvůli vzácnosti onemocnění omezené. Během klinických hodnocení bylo léčeno pět pacientů s hemofilií B s inhibitory, a to buď v případě potřeby, profylakticky, nebo kvůli chirurgickým výkonům:

V prospektivní, otevřené randomizované paralelní klinické studii pacientů s hemofilií A nebo B s trvalým vysokým titrem inhibitorů (090701, PROOF) bylo 36 pacientů randomizováno do profylaktické léčby trvající 12 měsíců \pm 14 dní nebo léčby v případě potřeby. 17 pacientům v profylaktickém rameni bylo každý druhý den podáváno 85 ± 15 U/kg přípravku FEIBA a 19 pacientů v rameni léčby v případě potřeby bylo léčeno individuálně podle uvážení lékaře. Dva pacienti s hemofilií B s inhibitory byli léčeni v rameni léčby v případě potřeby a jeden pacient s hemofilií B s inhibitory byl léčen v profylaktickém rameni. Medián ABR (roční míra krvácení) všech typů krvácivých příhod byl nižší u pacientů v profylaktickém rameni (medián ABR = 7,9) než medián pacientů v rameni léčby v případě potřeby (medián ABR = 28,7), což představuje snížení mediánu ABR mezi léčebnými rameny o 72,5 %.

V další dokončené prospektivní neintervenční sledovací studii předoperačního použití přípravku FEIBA (PASS-INT-003, SURF) bylo u 23 pacientů provedeno celkem 34 chirurgických výkonů. Většina pacientů (18) představovala pacienty s vrozenou hemofilií A s inhibitory, dva byli pacienti s hemofilií B s inhibitory a tři byli pacienti se získanou hemofilií A s inhibitory. Délka trvání léčby přípravkem FEIBA se pohybovala v rozmezí od 1 do 28 dní, přičemž průměr činil 9 dní a medián 8 dní. Průměrná kumulativní dávka činila 88 347 U a medián dávky činil 59 000 U. Nejdelší léčba přípravkem FEIBA u pacientů s hemofilií B s inhibitory trvala 21 dní a maximální podaná dávka činila 7 324 U.

Dále je v literatuře hlášeno 48 pacientů, kdy se přípravek FEIBA použil k léčbě a prevenci krvácivých příhod u pacientů s hemofilií B s inhibitory faktoru IX (34 pacientů s hemofilií B s inhibitory bylo léčeno v případě potřeby, šest pacientů s hemofilií B s inhibitory bylo léčeno profylakticky a osm pacientů s hemofilií B s inhibitory bylo léčeno kvůli chirurgickým výkonům).

V prospektivní, otevřené a randomizované zkřížené studii (091501) byla zkoumána snášenlivost a bezpečnost přípravku FEIBA rekonstituovaného v obvyklém nebo 50% objemu a podávaného vyšší rychlostí infuze hemofilickým pacientům s inhibitory. Léčeno bylo třicet tři pacientů a dvacet osm pacientů studii dokončilo. Ve studii byl přípravek FEIBA rekonstituován v 50% objemu (koncentrace 100 U/ml) a podáván všem pacientům intravenózní infuzí rychlostí 2, 4 a 10 U/kg/min při deklarované dávce 85 U/kg \pm 15 U/kg. Primárními cílovými ukazateli byly snášenlivost a účinnost 50% objemu (vyšší koncentrace) při standardní a vyšší rychlosti infuze. Studie prokázala dobrou snášenlivost vyšší koncentrace (100 U/ml) i vyšší rychlosti infuze (4 a 10 U/kg/min) a srovnatelný bezpečnostní profil při deklarované dávce 85 U/kg \pm 15 U/kg. Pacienti, kteří dostávali 50% objem (vyšší koncentraci) standardní rychlostí infuze 2 U/kg/min, měli v porovnání s těmi, kteří dostávali obvyklý objem (koncentrace 50 U/ml) stejnou rychlostí infuze, podobnou míru souvisejících nežádoucích příhod vyskytujících se během léčby (TEAE). Žádné související TEAE nebyly hlášeny při rychlosti infuze 4 U/kg/min. U pacientů, kteří dostávali 50% objem (100 U/ml) rychlostí infuze 10 U/kg/min, se vyskytla 1 související nezávažná TEAE. Kromě toho se u pacientů, kteří dostávali 50% objem (vyšší koncentraci) při vyšší rychlosti infuze 4 a 10 U/kg/min, nevyskytly žádné závažné TEAE, žádné hypersenzitivní reakce, reakce v místě infuze, trombotické TEAE či TEAE mající za následek vysazení léčivého přípravku nebo přerušení účasti ve studii. TEAE pozorované v rámci studie celkově odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu přípravku FEIBA u pacientů s hemofilií s inhibitory.

V otevřené, nekontrolované, neintervenci observační peregistrační studii bezpečnosti přípravku FEIBA (PASS-EU-006) bylo přípravkem FEIBA léčeno 75 pacientů (průměrný věk 34,8 let, 70 mužů a 5 žen), z nichž jich 73 mělo hemofilií A s inhibitory a 2 měli hemofilií B s inhibitory. Ze 65 pacientů s vrozenou hemofilií jich 63 mělo vrozenou hemofilií A a 2 vrozenou hemofilií B. Na počátku byl 43 pacientům přípravek FEIBA předepsán pro účely profylaxe a 32 byl přípravek FEIBA předepsán pro léčbu v případě potřeby. U 6 pediatrických pacientů ve věku od 11 měsíců do 11 let a u 5 dospívajících ve věku od 13 do 16 let se používala vyšší rychlostí infuze ($>$ 2 U/kg/min). Ze 320 infuzí s dostupnou rychlostí podávaných 7 pediatrickým pacientům a 6 dospívajícím pacientům bylo 129 infuzí (40,3 %) podáváno 2 pacientům (oběma pediatrickým) rychlostí infuze $>$ 10 U/kg/min, 26 infuzí (8,1 %) 7 pacientům (4 pediatrickým, 3 dospívajícím) rychlostí infuze $>$ 4 a \leq 10 U/kg/min, 135 infuzí (42,2 %) 7 pacientům (3 pediatrickým, 4 dospívajícím) rychlostí infuze $>$ 2 a \leq 4 U/kg/min a 30 infuzí (9,4 %) 3 pacientům (1 pediatrickému, 2 dospívajícímu) rychlostí infuze \leq 2 U/kg/min.

Existují také izolovaná hlášení o použití přípravku FEIBA při léčbě pacientů se získanými inhibitory faktorů IX, X, XI a XIII. Ve vzácných případech byl přípravek FEIBA použit u pacientů s přítomností inhibitoru von Willebrandova faktoru

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhledem k tomu, že se o účinku přípravku FEIBA stále diskutuje, není možné zaujmout jednoznačné stanovisko ve vztahu k jejím farmakokinetickým vlastnostem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Na základě studií akutní toxicity u FVIII knockout myši a normálních myši a potkanů s dávkami přesahujícími maximální denní dávku u lidí ($>$ 200 U/kg tělesné hmotnosti) lze shrnout, že nežádoucí účinky přípravku FEIBA jsou převážně důsledkem hyperkoagulace indukované farmakologickými vlastnostmi přípravku.

Studie toxicity při opakovaném podání jsou v pokusech na zvířatech prakticky neproveditelné vzhledem k interferenci s tvorbou protilátek proti heterolognímu proteinu.

Vzhledem k tomu, že lidské koagulační faktory nejsou považovány za kancerogenní či mutagenní, nebyly experimentální studie na zvířatech, zvláště u heterologních druhů, považovány za nezbytné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek: chlorid sodný
dihydrát natrium-citrátu

Rozpouštědlo: voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou rozpouštědla uvedeného v bodě 6.6.

Jako u všech krevních koagulačních přípravků může být účinnost a tolerance léčivého přípravku ohrožena smísením s jinými léčivými přípravky. Před podáním přípravku FEIBA a po něm se doporučuje propláchnout společný žilní vstup vhodným roztokem, např. fyziologickým roztokem. Koagulační faktory vyráběné z lidské plazmy mohou přilnout k vnitřním povrchům určitých typů injekčních/infuzních setů. Pokud by k tomu došlo, mohlo by to způsobit selhání léčby. Proto mohou být k podávání přípravku FEIBA použity jen schválené plastové infuzní sety.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána po dobu 3 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda rekonstituce nezabraňuje riziku mikrobiální kontaminace (kontrolované a validované aseptické podmínky), má být přípravek použit okamžitě. Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rekonstituovaný přípravek se nesmí vracet do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání léčivého přípravku po rekonstituci – viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek se dodává v injekční lahvičce vyrobené z povrchově ošetřeného, bezbarvého skla (pro 500 U a 2 500 U hydrolytická třída I a pro 1 000 U hydrolytická třída II). Rozpouštědlo se dodává v injekční lahvičce vyrobené z povrchově ošetřeného, bezbarvého skla (hydrolytická třída I pro 5 ml, 10 ml, 25 ml). Injekční lahvičky jsou uzavřeny zátkami z butylové pryže.

FEIBA 100 U/ml je k dispozici v těchto velikostech balení:

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

Velikost balení 500 / 1 000 / 2 500 U obsahuje

1 injekční lahvička s 500 U/ 1 000 U/ 2 500 U FEIBA prášek pro infuzní roztok
1 injekční lahvička s 5 ml / 10 ml / 25 ml vody pro injekci
1 BAXJECT II Hi-Flow
1 injekční stříkačka k jednorázovému použití
1 motýlková jehla

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

FEIBA se rekonstituuje až bezprostředně před podáním. Roztok musí být poté ihned použit (přípravek neobsahuje konzervační přísady).

Lehce míchejte, dokud se veškerý materiál nerozpustí. Zajistěte, aby se přípravek FEIBA zcela rozpustil, jinak projde filtrem infuzního setu méně jednotek přípravku FEIBA.

Po rekonstituci je třeba přípravek před podáním prohlédnout s ohledem na přítomnost částic a změnu barvy před podáním. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny.

Již otevřené obaly znovu nepoužívejte.

Nepoužívejte přípravek, pokud sterilní bariéra byla narušena, obal byl poničen nebo vykazuje známky poškození.

K rekonstituci používejte výhradně přiloženou vodu pro injekci a dodané pomůcky pro rekonstituci. Pokud používáte jiné než přiložené pomůcky, použijte vhodný filtr s minimální velikostí pórů 149 µm.

Po rekonstituci nevracejte do chladničky.

Po kompletní rekonstituci přípravku FEIBA se musí ihned začít s jeho podáním injekcí nebo infuzí; podání se musí dokončit do tří hodin od rekonstituce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituce prášku pro přípravu infuzního roztoku pomocí BAXJECT II Hi-Flow:

1. Zahřejte neotevřenou injekční lahvičku obsahující rozpouštědlo (vodu pro injekci) na pokojovou teplotu (15–25 °C), například několik minut ve vodní lázni (max. 37 °C), je-li to zapotřebí.
2. Sejměte ochranné kryty z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem a dezinfikujte pryžové zátky obou injekčních lahviček. Položte injekční lahvičky na rovný povrch.
3. Otevřete obal s pomůckou BAXJECT II Hi-Flow tak, že odtrhnete ochrannou fólii, aniž byste se dotýkali vnitřku (obr. a). V této fázi nevyjímajte pomůcku z obalu.
4. Otočte obal a průhledným plastovým trnem propíchněte pryžovou zátku injekční lahvičky rozpouštědla (obr. b). Sejměte obal z pomůcky BAXJECT II Hi-Flow (obr. c). Nesnímejte modrý ochranný kryt z pomůcky BAXJECT II Hi-Flow.
5. Nyní celý systém sestávající z pomůcky BAXJECT II Hi-Flow a injekční lahvičky s rozpouštědlem převraťte tak, aby injekční lahvička s rozpouštědlem byla nahoře. Fialovým trnem pomůcky BAXJECT II Hi-Flow propíchněte injekční lahvičku s přípravkem FEIBA. Rozpouštědlo se natáhne do injekční lahvičky s přípravkem FEIBA díky vakuu (obr. d).
6. Jemně kružte celým systémem, dokud se všechnen prášek nerozpustí, ale netřepejte. Ujistěte se, že je přípravek FEIBA zcela rozpuštěn, jinak by aktivní materiál neprošel filtrem systému.

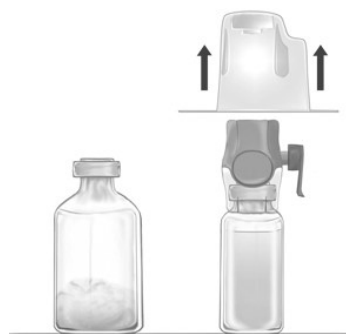
obr. a



obr. b



obr. c



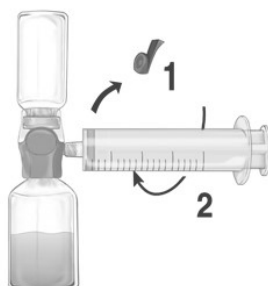
Infuze:

1. Sejměte modrý ochranný kryt z pomůcky BAXJECT II Hi-Flow. Pevně napojte injekční stříkačku na pomůcku BAXJECT II Hi-Flow. **NENATAHUJTE VZDUCH DO injekční STŘÍKAČKY (obr. e).** K zajištění pevného spojení mezi injekční stříkačkou a pomůckou BAXJECT II Hi-Flow se doporučuje použít injekční stříkačku s uzávěrem luer (při nasazování otáčejte injekční stříkačkou ve směru hodinových ručiček až do pozice utažení).
2. Obráťte systém tak, aby byl rekonstituovaný přípravek nahoře. Natáhněte rekonstituovaný přípravek do injekční stříkačky **POMALÝM** tahem pístu a zajistěte pevné spojení pomůcky BAXJECT II Hi-Flow s injekční stříkačkou během celého procesu natahování (obr. f).
3. Odpojte injekční stříkačku.
4. Pokud v injekční stříkačce dojde ke zpěnění přípravku, vyčkejte, až veškerá pěna opadne. Roztok podávejte pomalu intravenózně pomocí dodaného infuzního setu.

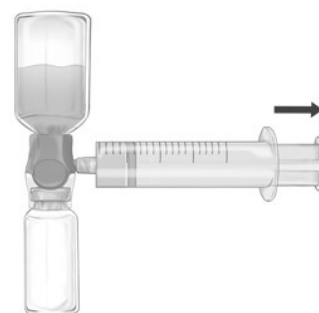
obr. d



obr. e



obr. f



Nepřekračujte infuzní rychlost 10 U přípravku FEIBA/kg tělesné hmotnosti za minutu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 A-1221 Vídeň
 Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

75/083/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 4. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 12. 2024