

18. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Feiba, pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning 100 enheder/ml**

**0. D.SP.NR.**

29707

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Feiba

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Aktivt indholdsstof: Faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet.

1 ml indeholder 100 enheder\* faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet.

Feiba 100 enheder/ml fås i tre forskellige pakningsstørrelser:

* Pakningsstørrelsen 500 enheder Feiba indeholder 500 enheder faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet i 200-600 mg humant plasmaprotein.
* Pakningsstørrelsen 1.000 enheder Feiba indeholder 1.000 enheder faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet i 400-1.200 mg humant plasmaprotein.
* Pakningsstørrelsen 2.500 enheder Feiba indeholder 2.500 enheder faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet i 1.000-3.000 mg humant plasmaprotein.

Feiba indeholder også faktor II, IX og X, hovedsageligt i ikke-aktiveret form, samt aktiveret faktor VII. Factor VIII koagulant antigen (FVIII C:Ag) er til stede i en koncentration på op til 0,1 enheder pr. 1 enhed Feiba. Kallikrein-kinin system faktorer er kun til stede i spormængder, hvis overhovedet.

\* 1 enhed Feiba forkorter den aktiverede partielle tromboplastin tid (aPTT) for faktor VIII inhibitor plasma med 50 % af bufferværdien (blank).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

500 enheder

Feiba indeholder cirka 40 mg natrium pr. hætteglas.

1.000 enheder

Feiba indeholder cirka 80 mg natrium pr. hætteglas.

2.500 enheder

Feiba indeholder cirka 200 mg natrium pr. hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning

Hvidt, råhvidt eller grønligt pulver. Den færdige opløsning har en pH-værdi mellem 6,5 og 7,3.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Behandling og profylakse af blødning hos hæmofili A patienter med inhibitorer.
* Behandling af blødning hos hæmofili B patienter med inhibitorer.
* Behandling og profylakse af blødning hos patienter uden hæmofilisygdom med erhvervede faktor VIII inhibitorer.
* Profylakse ved kirurgiske indgreb hos hæmofili A patienter med inhibitorer.

Feiba kan anvendes til alle aldersgrupper.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal initieres under opsyn af en læge med erfaring i behandling af koagulationsforstyrrelser.

Dosering

Doseringen og varigheden af behandlingen afhænger af den hæmostatiske forstyrrelses sværhedsgrad, blødningens placering og udstrækning samt patientens kliniske tilstand.

Doseringen og administrationshyppigheden skal altid tage højde for den kliniske effekt i hvert enkelt tilfælde.

Som generel retningslinje anbefales en dosis på 50-100 enheder Feiba pr. kg legemsvægt. En enkeltdosis må ikke overskride 100 enheder pr. kg legemsvægt, og den maksimale daglige dosis må ikke overskride 200 enheder pr. kg legemsvægt, medmindre blødningens alvorsgrad giver anledning til og berettiger anvendelse af højere doser. Se pkt. 4.4.

*Pædiatrisk population*

Der er begrænset erfaring hos børn under 6 år. Samme dosisregime som for voksne skal tilpasses til barnet kliniske tilstand.

**1) Spontan blødning**

**Blødning i led, muskler og blødt væv**

Til behandling af mindre til moderate blødninger anbefales en dosis på 50-75 enheder pr. kg legemsvægt indgivet med 12 timers intervaller. Behandlingen skal fortsætte, indtil der er en klar forbedring af de kliniske symptomer, f.eks. mindre smerter, mindre hævelse eller bedre bevægelighed i leddene.

Ved alvorlige blødninger i muskler og blødt væv, f.eks. retroperitoneale blødninger, anbefales en dosis på 100 enheder pr. kg legemsvægt indgivet med 12 timers intervaller.

**Slimhindeblødning**

Det anbefales at give en dosis på 50 enheder pr. kg legemsvægt hver 6. time under nøje overvågning af patienten (visuel kontrol af blødning, gentagen måling af hæmatokrit). Såfremt blødning ikke ophører, kan dosis øges til 100 enheder pr. kg legemsvægt. Dog må den maksimale daglige dosis på 200 enheder pr. kg legemsvægt ikke overskrides.

**Andre alvorlige blødninger**

Ved alvorlige blødninger såsom CNS-blødninger anbefales en dosis på 100 enheder pr. kg legemsvægt givet med 12 timers intervaller. I enkelte tilfælde kan Feiba indgives med 6 timers intervaller, indtil der opnås en klar forbedring af den kliniske tilstand (Den maksimale daglige dosis på 200 enheder pr. kg legemsvægt må ikke overskrides!).

**2) Kirurgisk indgreb**

Ved kirurgiske indgreb kan der præoperativt indgives en startdosis på 100 enheder pr. kg legemsvægt, og en yderligere dosis på 50-100 enheder pr. kg legemsvægt kan indgives efter 6‑12 timer. Som postoperativ vedligeholdelsesdosis kan der indgives 50-100 enheder pr. kg legemsvægt med 6-12 timers intervaller. Doseringen, dosisintervallerne og varigheden af den peri- og postoperative behandling er afhængig af det kirurgiske indgreb, patientens generelle tilstand og den kliniske effekt i hvert enkelt tilfælde (Den maksimale dosis på 200 enheder pr. kg legemsvægt må ikke overskrides!).

**3) Profylakse hos hæmofili A patienter med inhibitorer**

**Blødningsprofylakse hos patienter med en høj inhibitortiter og hyppige blødninger efter fejlslagen immunologisk toleransterapi (ITI) eller hvor ITI ikke overvejes:**

Den anbefalede dosis er 70-100 enheder pr. kg legemsvægt hver anden dag. Hvis nødvendigt kan dosis øges til 100 enheder pr. kg legemsvægt pr. dag, eller den kan reduceres gradvist.

**Blødningsprofylakse hos patienter med en høj inhibitortiter under immunologisk toleransterapi (ITI):**

Feiba kan administreres samtidig med faktor VIII behandling inden for dosisområdet 50‑100 enheder pr. kg legemsvægt to gange dagligt, indtil faktor VIII inhibitortiter er blevet reduceret til < 2 BE\*.

\* 1 Bethesda-enhed defineres som den mængde antistof, som inhiberer 50 % af faktor VIII aktiviteten i inkuberet plasma (2 timer ved 37 °C).

**4) Brug af Feiba hos særlige patientgrupper**

Se pkt. 5.1 for oplysninger vedrørende hæmofili B patienter med faktor IX inhibitor.

I kombination med faktor VIII koncentrat blev Feiba også anvendt til langtidsbehandling for at opnå fuldstændig og permanent eliminering af faktor VIII inhibitoren.

**Monitorering**

I tilfælde af utilstrækkeligt respons på behandling med produktet anbefales det at foretage en blodpladetælling, idet et tilstrækkeligt antal funktionelt intakte blodplader betragtes som nødvendigt for produktets virkning.

På grund af den komplekse virkningsmekanisme findes der ikke nogen direkte monitorering af aktive indholdsstoffer. Koagulationstests såsom blodkoaguleringstid for fuldblod (WBCT), tromboelastogram (TEG, r‑værdi) og aktiveret partiel tromboplastintid viser sædvanligvis kun en mindre reduktion, og har ikke nødvendigvis en sammenhæng med den kliniske virkning. Derfor har disse tests kun begrænset værdi ved monitorering af behandlingen med Feiba. Se pkt. 4.4.

Administration

Foretag en langsom intravenøs infusion. Feiba skal administreres ved en infusionshastighed på 2 enheder pr. kg legemsvægt pr. minut. Hos patienter, hvor en infusionshastighed på 2 enheder pr. kg legemsvægt pr. minut er veltolereret, kan hastigheden ved efterfølgende infusioner øges til maksimalt 10 enheder pr. kg legemsvægt pr. minut. Se pkt. 5.1.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Feiba må ikke anvendes i følgende situationer, hvis behandlingsalternativer til Feiba er tilgængelige:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC).
* Akut trombose eller emboli (inklusiv myokardieinfarkt).

Se pkt. 4.4.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

ADVARSLER

Overfølsomhedsreaktioner

Feiba kan fremkalde allergiske overfølsomhedsreaktioner, såsom urticaria, angioødem, gastrointestinale manifestationer, bronkospasme og hypotension. Reaktionerne kan være alvorlige og kan blive systemiske (f.eks. anafylaksi med urticaria og angioødem, bronkospasme og kredsløbsshock). Der er desuden rapporteret om infusionsreaktioner som f.eks. kuldegysninger, pyreksi og hypertension.

Patienterne skal informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner som f.eks. erytem, hududslæt, generaliseret urticaria, pruritus, vejrtrækningsbesvær/dyspnø, thoraxkonstriktion, generelt ildebefindende, svimmelhed og faldende blodtryk op til et allergisk shock.

Ved det første tegn eller symptom på en infusions-/overfølsomhedsreaktion skal indgivelsen af Feiba straks afbrydes og passende medicinsk behandling skal initieres.

Når genbehandling med Feiba overvejes hos patienter med formodet overfølsomhed over for produktet eller nogen af dets indholdsstoffer, skal de forventede fordele og risici ved genbehandling nøje afvejes med tanke på, hvilken kendt eller formodet type overfølsomhed patienten lider af (allergisk eller ikke-allergisk), herunder mulige støttende og/eller forebyggende behandlinger eller alternative behandlinger.

Trombotiske og tromboemboliske hændelser

Under behandling med Feiba er der forekommet trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), venøs trombose, lungeemboli, myokardieinfarkt og slagtilfælde.

Nogle af disse hændelser er forekommet ved doser over 200 enheder pr. kg pr. dag eller hos patienter med andre risikofaktorer (inklusiv DIC, avanceret aterosklerotisk sygdom, knusningssyndrom eller sepsis) for tromboemboliske hændelser. Samtidig behandling med rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) vil sandsynligvis øge risikoen for udvikling af en tromboembolisk hændelse. Risikoen for trombotiske og tromboemboliske hændelser kan være øget ved høje doser af Feiba. Den mulige tilstedeværelse af sådanne risikofaktorer skal altid tages i betragtning hos patienter med medfødt og erhvervet hæmofili.

Feiba skal anvendes med stor forsigtighed, og kun hvis der ikke findes behandlingsalternativer, hos patienter med øget risiko for tromboemboliske hændelser. Disse inkluderer, men er ikke begrænset til, patienter med koronar hjertesygdom i anamnesen, leversygdom, DIC, arteriel eller venøs trombose, post-operativ immobilisering og ældre eller nyfødte.

Der er ikke rapporteret trombotisk mikroangiopati (TMA) i kliniske studier med Feiba. Tilfælde af TMA’er blev rapporteret i et klinisk forsøg med emicizumab, hvor patienter fik Feiba som led i et behandlingsregime for gennembrudsblødning. Feibas sikkerhed og virkning til behandling af gennembrudsblødning hos patienter, der får emicizumab, er ikke blevet fastslået. Derfor er det nødvendigt med en benefit-risk evaluering af Feiba til emicizumab-eksponerede patienter og patienterne skal overvåges nøje af deres læger (se også pkt. 4.5).

Hvis der ses tegn eller symptomer på trombotiske eller tromboemboliske hændelser, skal infusionen straks afbrydes og passende diagnosticering og behandling initieres.

En enkeltdosis må ikke overskride 100 enheder pr. kg legemsvægt, og den maksimale daglige dosis må ikke overskride 200 enheder pr. kg legemsvægt, medmindre blødningens alvorsgrad giver anledning til og berettiger anvendelse af højere doser. Når produktet anvendes til at stoppe blødning, må det kun gives så længe det er absolut nødvendigt for at opnå det terapeutiske mål.

Monitorering af behandling

Enkeltdoser på 100 enheder pr. kg legemsvægt og daglige doser på 200 enheder pr. kg legemsvægt må ikke overskrides. Patienter som modtager 100 enheder pr. kg legemsvægt eller mere skal overvåges omhyggeligt, især med hensyn til udvikling af DIC og/eller akut koronar iskæmi og for symptomer på andre trombotiske eller tromboemboliske hændelser. Høje doser Feiba bør kun gives, så længe det er absolut påkrævet for at stoppe en blødning.

I tilfælde af klinisk signifikante ændringer i blodtryk eller puls, åndenød, hoste eller brystsmerter skal infusionen straks afbrydes og passende diagnosticering og behandling skal initieres. De signifikante laboratorieparametre for DIC er fald i fibrinogen, fald i trombocyttal og/eller tilstedeværelse af nedbrydningsprodukter af fibrin/fibrinogen (FDP). Øvrige parametre for DIC er en tydeligt forlænget trombintid, protrombintid eller aktiveret partiel tromboplastintid. Hos patienter med inhibitor hæmofili eller med erhvervede faktor VIII, IX og/eller XI inhibitorer forlænges aktiveret partiel tromboplastintid af den underliggende sygdom.

Patienter med inhibitor hæmofili eller med erhvervede inhibitorer mod koagulationsfaktorer, som behandles med Feiba, kan have øget blødningstendens samt øget risiko for trombose på samme tid.

Laboratorietests og klinisk virkning

*In vitro*-tests såsom aktiveret partiel tromboplastintid, fuldblods koaguleringstid (WBCT), tromboelastogram (TEG) som evidens for virkning har ikke nødvendigvis en sammenhæng med det kliniske billede. Derfor kan forsøg på at normalisere disse værdier ved at øge dosis af Feiba mislykkes, og sådanne forsøg skal definitivt afvises på grund af den mulige risiko for at fremkalde DIC ved overdosering.

Trombocyttallets signifikans

I tilfælde af utilstrækkeligt respons på behandling med Feiba anbefales det at foretage en trombocyttælling, idet et tilstrækkeligt antal funktionelt intakte trombocytter er nødvendigt for virkningen af Feiba.

FORSIGTIGHEDSREGLER

Trombotiske og tromboemboliske komplikationer

I følgende situationer må Feiba kun anvendes, hvis der ikke kan forventes reaktion på behandlingen med andre passende koncentrater af blodkoagulationsfaktor, f.eks. i tilfælde af en høj inhibitortiter, en livstruende blødning eller risiko for blødning (f.eks. posttraumatisk eller postoperativt):

* Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC): Laboratorieresultater og/eller kliniske symptomer.
* Leverskade: På grund af den forsinkede clearance af aktiverede koagulationsfaktorer har patienter med nedsat leverfunktion øget risiko for at udvikle DIC.
* Koronararteriesygdom, akut trombose og/eller emboli.

Patienter, som behandles med Feiba, bør overvåges for udvikling af DIC, akut koronar iskæmi og tegn og symptomer på andre trombotiske eller tromboemboliske hændelser. Ved de første tegn eller symptomer på trombotiske eller tromboemboliske hændelser skal infusionen straks afbrydes og passende diagnostik og behandling skal initieres.

Afvigende respons på bypassing-produkter

Responset på et bypassing-produkt kan variere på grund af patientspecifikke faktorer, og i en given blødningssituation kan patienter, som har utilstrækkelig respons på et produkt, muligvis respondere på et andet produkt. I tilfælde af utilstrækkeligt respons på ét bypassing-produkt bør det overvejes at bruge et andet produkt.

Anamnetisk respons

Administration af Feiba hos patienter med inhibitorer kan resultere i en initial ”anamnetisk” stigning i inhibitorer. Ved fortsat behandling med Feiba kan der ses et fald i inhibitorer over tid. Kliniske og publicerede data tyder på, at virkningen af Feiba ikke reduceres.

Interferens med laboratorietests

Efter indgivelsen af høje doser Feiba, kan den forbigående stigning i de passivt overførte hepatitis B overfladeantistoffer, resultere i misvisende tolkning af positive resultater i serologiske tests.

Feiba indeholder blodgruppen isohæmagglutininer (anti‑A og anti‑B). Passiv transmission af antistoffer mod erythrocyt antigener, fx A, B, D, kan interferere med visse serologiske test for røde blodcelle antistoffer, såsom antiglobulintest (Coombs test).

Pædiatrisk population

Sagsrapporter og begrænsede data fra kliniske studier tyder på, at Feiba kan bruges til børn under 6 år. Samme dosisregime som for voksne skal tilpasses til barnet kliniske tilstand.

Ældre patienter

Der er kun begrænsede data fra kliniske studier vedrørende brugen af Feiba til ældre patienter

Profylaktisk anvendelse hos hæmofili B patienter med inhibitorer

På grund af sygdommens sjældenhed findes der kun begrænsede kliniske data om blødningsprofylakse hos hæmofili B patienter (sagsrapporter i litteraturen, n = 6, kliniske data fra profylaksestudie 090701, n = 1, og PASS‑EU‑006, n = 1).

Overførsel af smitstoffer

Standardforholdsregler til forebyggelse af infektioner som følge af brugen af lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma omfatter udvælgelse af donorer, screening af individuelle bloddonationer og plasmapuljer for specifikke infektionsmarkører og inklusion af effektive produktionstrin til inaktivering/fjernelse af vira. På trods af dette kan risikoen for overførsel af smitstoffer ikke helt udelukkes, når der indgives lægemidler fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller nyopdagede vira og andre patogener.

Forholdsreglerne er vurderet effektive for indkapslede vira som HIV, HBV og HCV samt for den ikke-indkapslede HAV‑virus. Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi over for ikke-indkapslede vira såsom parvovirus B19. En parvovirus B19-infektion kan være alvorlig for gravide kvinder (infektion hos fosteret) og for individer med immundefekt eller forøget dannelse af røde blodlegemer (for eksempel hæmolytisk anæmi).

Relevante vaccinationer (hepatitis A og B) bør overvejes hos patienter, som regelmæssigt/gentagne gange modtager produkter, som stammer fra humant plasma, herunder Feiba.

Natrium

500 enheder

Feiba indeholder cirka 40 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

1.000 enheder

Feiba indeholder cirka 80 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 4 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

2.500 enheder

Feiba indeholder cirka 200 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 10 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier af kombineret eller sekventiel anvendelse af Feiba og rekombinant faktor VIIa antifibrinolytika eller emicizumab.

Risikoen for tromboemboliske hændelser skal tages i betragtning, når systemiske antifibrinolytika såsom tranexamsyre og aminocapronsyre anvendes samtidig med Feiba. Derfor bør antifibrinolytika ikke anvendes i de første ca. 6‑12 timer efter indgivelsen af Feiba. I tilfælde af samtidig anvendelse af rFVIIa kan en potentiel lægemiddelinteraktion ikke udelukkes i henhold til de tilgængelige *in vitro*-data og kliniske observationer (resulterer potentielt i bivirkninger såsom en tromboembolisk hændelse)*.*

Under to kliniske studier med emicizumab modtog 23 deltagere, som modtog emicizumab profylaktisk, også Feiba til behandling af 78 gennembrudsblødninger. 59 ud af de 78 blødninger blev behandlet med en gennemsnitlig daglig dosis på ≤ 100 enheder/kg/dag i ≤ 2 dage uden TMA-komplikationer. 19 ud af de 78 blødninger blev behandlet med > 100 enheder/kg/dag i > 1 dag med forekomst af TMA-komplikation hos 3 patienter (hvoraf 2 patienter også modtog rFVIIa for samme blødningshændelse). Se pkt. 4.4.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ikke udført reproduktionsstudier med Feiba hos dyr, og virkningen af Feiba på fertiliteten er ikke fastlagt ved kontrollerede kliniske forsøg.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af Feiba hos gravide kvinder. Lægen skal afveje de potentielle risici og kun udskrive Feiba, hvis det er klart nødvendigt, og der skal tages højde for, at graviditet indebærer en øget risiko for tromboemboliske hændelser samt adskillige graviditetskomplikationer, der er forbundne med en øget risiko for DIC.

Amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af Feiba hos ammende kvinder. Koagulationsfaktorerne er store proteinmolekyler. Derfor er mængden i brystmælk sandsynligvis meget lav. Da der ikke er nogen tilgængelige data, skal lægen dog afveje de potentielle risici og kun udskrive Feiba, hvis det er klart nødvendigt, og der skal tages højde for, at postpartumperioden indebærer en øget risiko for tromboemboliske hændelser.

Se pkt. 4.4 for information om parvovirus B19 infektion.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Feiba påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Feiba kan fremkalde allergiske overfølsomhedsreaktioner, såsom urticaria, angioødem, gastrointestinale manifestationer, bronkospasme og blodtryksfald. Reaktionerne kan være alvorlige og kan blive systemiske (f.eks. anafylaksi med urticaria, angioødem, bronkospasme og kredsløbsshock). Se også pkt. 4.4 Overfølsomhedsreaktioner.

Bivirkningerne i dette afsnit er blevet indberettet fra bivirkningsovervågning efter markedsføringen samt fra studier med Feiba til behandling af blødningsepisoder hos pædiatriske og voksne patienter med hæmofili A eller B og faktor VIII eller IX inhibitorer. Et studie optog også patienter med erhvervet hæmofili med faktor VIII inhibitorer (2 ud af 49 patienter). Bivirkningerne fra et tredje studie, som sammenlignede profylakse med behandling efter behov, er blevet tilføjet.

Følgende hyppigheder er anvendt

Meget almindelig ≥ 1/10

Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10

Ikke almindelig ≥ 1/1.000 til < 1/100

Sjælden ≥ 1/10.000 til < 1/1.000

Meget sjælden < 1/10.000

Ikke kendt kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

| **Bivirkninger** | | |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Foretrukken nuværende MedDRA‑betegnelse** | **Hyppighed\* Kategori** |
| Blod og lymfesystem | Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)  Stigning i inhibitortiter (anamnetisk respons)a | Ikke kendt  Ikke kendt |
| Immunsystemet | Overfølsomhedc  Urticaria  Anafylaktisk reaktion | Almindelig  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Nervesystemet | Paræstesi  Hypæstesi  Trombotisk slagtilfælde  Embolisk slagtilfælde  Hovedpinec  Somnolens  Svimmelhedb  Dysgeusi | Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Almindelig  Ikke kendt  Almindelig  Ikke kendt |
| Hjerte | Hjerteinfarkt  Takykardi | Ikke kendt  Ikke kendt |
| Vaskulære sygdomme | Trombose  Venøs trombose  Arteriel trombose  Emboli (tromboemboliske komplikationer)  Hypotensionc  Hypertension  Hedestigning | Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Almindelig  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Lungeemboli  Bronkospasme  Hvæsende vejrtrækning  Hoste  Dyspnø | Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Opkastning  Diarré  Abdominalt ubehag  Kvalme | Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Følelsesløshed i ansigtet  Angioødem  Urticaria  Pruritus  Udslætc | Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Smerte på injektionsstedet  Utilpashed  Varmefølelse  Kuldegysninger  Pyreksi  Brystsmerter  Ubehag i brystregionen | Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt  Ikke kendt |
| Undersøgelser | Faldende blodtryk  Positivt testresultat for overfladeantistoffer mod hepatitis Bc  Øget fibrin D-dimer | Ikke kendt  Almindelig  Ikke kendt |

\* Det er ikke muligt at estimere hyppigheden af disse bivirkninger præcist ud fra de tilgængelige data.

a Stigning i inhibitortiter (anamnetisk respons) [ikke en MedDRA PT] er stigningen i allerede eksisterende inhibitortitre, som forekommer efter administration af Feiba. Se pkt. 4.4.

b Bivirkning, som blev rapporteret i det oprindelige studie og profylaksestudiet. Den viste hyppighed stammer udelukkende fra profylaksestudiet.

c Bivirkning, som blev rapporteret i profylaksestudiet. Den viste hyppighed stammer fra profylaksestudiet.

Reaktioner i henhold til systemorganklasse

Øvrige symptomer på overfølsomhedsreaktioner på plasmaderivater inkluderer letargi og rastløshed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

**Danmark**

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Risikoen for trombotiske og tromboemboliske hændelser (herunder DIC, myokardieinfarkt, venøs trombose og lungeemboli) kan være øget ved høje doser af Feiba. Nogle af de indberettede tromboemboliske hændelser er forekommet ved doser over 200 enheder pr. kg eller hos patienter med andre risikofaktorer for tromboemboliske hændelser. Hvis der ses tegn eller symptomer på trombotiske eller tromboemboliske hændelser, skal infusionen straks afbrydes og passende diagnosticering og behandling initieres. Se pkt. 4.4.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: faktor VIII-hæmmer passerende koagulationsfaktor,, ATC‑kode: B02BD03.

Selv om Feiba blev udviklet i starten af 1970’erne og dets faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet er blevet påvist både *in vitro* og *in vivo*, er dets virkningsmekanisme stadig genstand for videnskabelig debat. Som bekræftet med aktivitetsanalyser består Feiba af protrombinkompleks-zymogener, som både er prokoagulanter (protrombin, FVII, FIX, FX) og antikoagulanter (protein C) i relativt lige mængder i forhold til den arbitrære Feiba potensenhed, men dets indhold af prokoagulant enzym er relativt lavt. Feiba indeholder således proenzymer fra protrombinkompleks-faktorerne, men kun meget små mængder af deres aktiveringsprodukter, hvor indholdet af FVIIa er højest.

Aktuelt videnskabeligt arbejde peger på den rolle, specifikke komponenter i det aktiverede protrombinkompleks, protrombin (FII) og aktiveret faktor X (FXa) spiller i virkningsmekanismen for Feiba.

Feiba kontrollerer blødning ved induktion og facilitering af trombingenerering, som er en proces, der er meget afhængig af dannelsen af protrombinasekomplekset. Flere biokemiske *in vitro* og *in vivo*-studier har vist, at FXa og protrombin spiller en meget vigtig rolle i Feibas aktivitet. Protrombinasekomplekset er observeret som værende et vigtigt målsted for Feiba. Ud over protrombin og FXa indeholder Feiba andre proteiner fra protrombin­komplekset, som også kunne facilitere hæmostase hos hæmofili patienter med inhibitorer.

Behandling af hæmofili B patienter med inhibitorer

Erfaringen med faktor IX inhibitorer hos hæmofili B patienter er begrænset på grund af sygdommens sjældenhed. Fem hæmofili B patienter med inhibitorer blev behandlet med Feiba i kliniske studier, enten efter behov, profylaktisk eller i forbindelse med kirurgiske indgreb:

I et prospektivt, åbent, randomiseret, klinisk parallelstudie med hæmofili A eller B patienter med vedvarende høj-titerinhibitorer (090701, PROOF) blev 36 patienter randomiseret til enten 12 måneders ± 14 dage profylaktisk behandling eller behandling efter behov. De 17 patienter i den profylaktiske arm modtog 85 ± 15 E/kg Feiba, som blev indgivet hver anden dag, og de 19 patienter i efter-behov-armen blev behandlet individuelt som fastlagt af lægen. To hæmofili B patienter med inhibitorer blev behandlet i efter-behov-armen, og en hæmofili B patient blev behandlet i den profylaktiske arm. Median-ABR (årlig blødningsrate) for alle typer af blødningsepisoder hos patienterne i den profylaktiske arm (median-ABR = 7,9) var lavere end hos patienterne i efter-behov-armen (median-ABR = 28,7), hvilket svarer til en 72,5 % reduktion i median-ABR mellem de to behandlingsarme.

I et andet udført ikke-interventionelt observationsstudie med perioperativ anvendelse af Feiba (PASS-INT-003, SURF) blev der udført i alt 34 kirurgiske indgreb hos 23 patienter. Størstedelen af patienterne (18) var patienter med medfødt hæmofili A med inhibitorer, 2 var hæmofili B patienter med inhibitorer, og 3 var patienter med erhvervet hæmofili A med inhibitorer. Feiba-eksponeringen varede fra 1 til 28 dage med et gennemsnit på 9 dage og en median på 8 dage. Den gennemsnitlige kumulative dosis var 88.347 E, og mediandosen var 59.000 E. Hos hæmofili B patienter med inhibitorer var den længste eksponering for Feiba 21 dage, og den maksimale anvendte dosis var 7.324 enheder.

Derudover er der rapporteret om 48 patienter i litteraturen, hvor Feiba blev anvendt til behandling og forebyggelse af blødningsepisoder hos hæmofili B patienter med faktor IX inhibitor (34 hæmofili B patienter med inhibitorer blev behandlet efter behov, 6 hæmofili B patienter med inhibitorer blev behandlet profylaktisk, og 8 hæmofili B patienter med inhibitorer blev behandlet i forbindelse med kirurgiske indgreb).

Tolerabiliteten og sikkerheden af Feiba, rekonstituteret i almindelig eller 50 % reduceret volumen, og af hurtigere infusionshastigheder hos hæmofilipatienter med inhibitorer blev undersøgt i et prospektivt, åbent og randomiseret overkrydsningsstudie (091501). Treogtredive patienter blev behandlet, og otteogtyve patienter gennemførte studiet. I studiet blev Feiba rekonstitueret i 50 % reduceret volumen (100 enheder/ml koncentration) og administreret i.v. ved infusionshastigheder på 2, 4 og 10 enheder/kg/min. ved den deklarerede dosis på 85 enheder/kg ± 15 enheder/kg for alle patienter. De primære endepunkter var tolerabilitet og sikkerhed med den 50 % reducerede volumen (øget koncentration) ved standardhastighed og øget hastighed. Studiet påviste, at både den højere koncentration (100 enheder/ml) og de højere infusionshastigheder (4 og 10 enheder/kg/min.) var veltolererede, og sikkerhedsprofilen var sammenlignelig ved den deklarerede dosis på 85 enheder/kg ± 15 enheder/kg. De patienter, der fik den 50 % reducerede volumen (øget koncentration) ved standardinfusionshastigheden på 2 enheder/kg/min. havde lignende hyppigheder af relaterede behandlingsbetingede bivirkninger (TEAE’er) sammenlignet med dem, der fik den almindelige volumen (koncentration på 50 enheder/ml) ved samme infusionshastighed. Der blev ikke indberettet nogen relaterede TEAE’er ved infusionshastigheden på 4 enheder/kg/min. Hos patienter der fik den 50 % reducerede volumen (100 enheder/ml) ved infusionshastigheden på 10 enheder/kg/min., sås 1 relateret, ikke-alvorlig TEAE. Derudover oplevede patienter, der fik den 50 % reducerede volumen (øget koncentration) ved de øgede infusionshastigheder på 4 og 10 enheder/kg/min., ikke nogen alvorlige TEAE’er, overfølsomhedsreaktioner, reaktioner på infusionsstedet, trombotiske TEAE’er eller nogen TEAE’er, der medførte seponering af lægemidlet eller afbrydelse af studiet. Samlet set stemte de TEAE’er, der blev set i studiet, overens med Feibas kendte bivirkningsprofil hos hæmofilipatienter med inhibitorer.

I et åbent, ukontrolleret, non-interventionelt observationsstudie efter markedsføring af Feiba (PASS-EU-006) blev 75 patienter (gennemsnitsalder på 34,8 år, 70 mænd og 5 kvinder), af hvilke 73 havde hæmofili A med inhibitorer og 2 havde hæmofili B med inhibitorer, behandlet med Feiba. Ud af de 65 patienter med medfødt hæmofili havde 63 medfødt hæmofili A og 2 havde medfødt hæmofili B. Ved baseline fik 43 patienter ordineret Feiba som profylakse, og 32 fik ordineret Feiba som behandling efter behov. Højere infusionshastigheder (> 2 enheder/kg/min.) blev anvendt hos 6 pædiatriske patienter i alderen mellem 11 måneder og 11 år og hos 5 unge i alderen 13 til 16 år.

Ud af 320 infusioner med en tilgængelig infusionshastighed hos 7 pædiatriske og 6 unge patienter var der 129 infusioner (40,3 %) hos 2 patienter (begge pædiatriske) med en infusionshastighed > 10 enheder/kg/min., 26 infusioner (8,1 %) hos 7 patienter (4 pædiatriske, 3 unge) med en infusionshastighed > 4 og ≤ 10 enheder/kg/min., 135 infusioner (42,2 %) hos 7 patienter (3 pædiatriske, 4 unge) med en infusionshastighed > 2 og ≤ 4 enheder/kg/min. og 30 infusioner (9,4 %) hos 3 patienter (1 pædiatrisk, 2 unge) med en infusionshastighed ≤ 2 enheder/kg/min.

Der er også enkelte rapporter om anvendelse af Feiba i behandlingen af patienter med erhvervede faktor IX, X, XI og XIII inhibitorer.

I sjældne tilfælde er Feiba også blevet anvendt hos patienter med tilstedeværelse af inhibitor af von Willebrand-faktor.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Da Feibas virkningsmekanisme stadig debatteres, er det ikke muligt at opstille et bestemt udsagn om de farmakokinetiske egenskaber.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Baseret på akutte toksicitetsstudier med faktor VIII ”knockout” mus og med normale mus og rotter med doser overskridende den maksimale daglige dosis for mennesker (> 200 enheder pr. kg legemsvægt), kan det konkluderes, at bivirkningerne relateret til Feiba primært er resultatet af hyperkoagulation på grund af produktets farmakologiske egenskaber.

Toksicitetsstudier med gentagen administration i dyreforsøg er ikke praktisk mulige, da der opstår forstyrrelser på grund af udviklingen af antistoffer mod heterologe proteiner.

Da humane blodkoagulationsfaktorer ikke betragtes som karcinogene eller mutagene, ansås det ikke for nødvendigt at udføre eksperimentelle dyreforsøg, især hos heterologe arter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Pulver: Natriumchlorid

Natriumcitrat

Solvens: Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end det solvens, der er anført under pkt. 6.6.

Som med alle blodkoagulationspræparater kan virkningen af og toleransen for lægemidlet blive nedsat ved sammenblanding med andre lægemidler. Det tilrådes at skylle en almindelig venøs adgang med en passende opløsning, f.eks. isotonisk saltopløsning, før og efter indgivelsen af Feiba.

Koagulationsfaktorer, som stammer fra humant plasma, kan blive absorberet på indersiden af visse typer af injektions-/infusionsudstyr. I så fald kunne det resultere i fejlslagen behandling. Derfor må der kun anvendes godkendt plast-infusionsudstyr sammen med Feiba.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Der er påvist kemisk og fysisk holdbarhed i op til 3 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering (kontrollerede og validerede aseptiske forhold). Såfremt præparatet ikke anvendes straks, er opbevarings­tiden samt -forhold efter åbningen brugerens eget ansvar.

Rekonstitueret produkt må ikke opbevares i køleskab.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulveret leveres i et hætteglas af overfladebehandlet, farveløst glas (hydrolytisk type I for 500 enheder og 2.500 enheder og hydrolytisk type II for 1.000 enheder). Solvenset leveres i et hætteglas af overfladebehandlet, farveløst glas (hydrolytisk type I for 5 ml, 10 ml, og 25 ml). Hætteglassene er lukket med en prop af butylgummi.

**Pakningsstørrelser**

Feiba 100 enheder pr. ml fås i følgende pakningsstørrelser:

1 × 500 enheder

1 × 1.000 enheder

1 × 2.500 enheder

Pakningsstørrelse 500 enheder/1.000 enheder/2.500 enheder indeholder

* 1 hætteglas med 500 enheder/1.000 enheder/2.500 enheder Feiba pulver til infusionsvæske, opløsning
* 1 hætteglas med 5 ml/10 ml/25 ml vand til injektionsvæsker
* 1 BAXJECT II Hi-Flow
* 1 engangssprøjte
* 1 sommerfuglekanyle

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Feiba skal rekonstitueres umiddelbart inden indgivelse. Opløsningen bør anvendes straks (da præparatet ikke indeholder konserveringsmidler).

Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst. Kontrollér, at Feiba er fuldstændig opløst, ellers vil færre Feiba enheder passere gennem udstyrets filter.

Efter rekonstitutionen og inden indgivelse skal opløsningen inspiceres visuelt for partikelmateriale og misfarvning. Brug ikke opløsninger, som er uklare eller har udfældninger.

Åbnede beholdere må ikke genbruges.

Produktet må ikke anvendes, hvis dets sterile barriere er blevet brudt, hvis pakningen er beskadiget, eller hvis produktet viser tegn på nedbrydning.

Brug kun det vedlagte steriliserede vand til injektionsvæsker og det vedlagte udstyrssæt til rekonstitution. Hvis der anvendes andet udstyr end det vedlagte, skal man sørge for at bruge et passende filter med en porestørrelse på mindst 149 µm.

Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

Når Feiba er helt rekonstitueret, skal injektion eller infusion af lægemidlet påbegyndes straks og skal gennemføres inden for tre timer efter rekonstitutionen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**Rekonstitution af pulveret til klargøring af infusionsvæske, opløsning med BAXJECT II Hi‑Flow:**

1. Opvarm det uåbnede hætteglas indeholdende solvens (vand til injektionsvæsker) til stuetemperatur (15 °C til 25 °C), f.eks. i et flere minutter langt vandbad (maks. 37 °C), hvis nødvendigt.

2. Fjern beskyttelseshætterne fra hætteglassene med pulver og solvens, og desinficer gummipropperne på begge hætteglas. Placer hætteglassene på en jævn overflade.

3. Åbn pakken med BAXJECT II Hi-Flow ved at trække papirlåget af uden at røre indholdet (fig. a). Fjern ikke overføringsudstyret fra pakken i dette trin.

4. Vend pakken om og tryk den klare plastspike gennem gummiproppen på solvensglasset (fig. b). Fjern emballagen fra BAXJECT II Hi-Flow (Fig. c). Den blå beskyttelseshætte fra BAXJECT II Hi-Flow udstyret må ikke fjernes.

5. Vend herefter systemet, som består af BAXJECT II Hi-Flow og solvensglasset således, at solvensglasset er øverst. Tryk den lilla plastspike på BAXJECT II Hi‑Flow gennem Feiba hætteglasset. Vakuumet vil trække solvensen ind i Feiba hætteglasset (fig. d).

6. Sving forsigtigt systemet rundt uden at ryste det, indtil pulveret er opløst. Sørg for, at Feiba er fuldstændig oplyst, ellers kan aktivt materiale sidde fast i udstyrets filter.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Fig. a | Fig. b | | Fig. c | |
|  | |  | |  |

**Infusion**

1. Den blå beskyttelseshætte på BAXJECT II Hi-Flow fjernes. Sprøjten sammenkobles tæt med BAXJECT II Hi-Flow. DER MÅ IKKE TRÆKKES LUFT IND I SPRØJTEN (Fig. e). For at sikre en tæt sammenkobling mellem sprøjten og BAXJECT II Hi-Flow udstyret, anbefales det kraftigt at bruge en luer-lock sprøjte (ved montering drejes sprøjten med urets retning, indtil den når stop-positionen).
2. Vend systemet om, så det opløste produkt er øverst. Træk det opløste produkt ind i sprøjten ved at trække stemplet LANGSOMT tilbage. Sørg for, at den tætte sammenkobling mellem BAXJECT II Hi-Flow udstyret og sprøjten opretholdes under hele trækkeprocessen (Fig. f).
3. Fjern sprøjten fra BAXJECT II.
4. Hvis produktet skummer i sprøjten, skal du vente, til skummet er faldet sammen. Indgiv opløsningen intravenøst ved lav hastighed ved hjælp af det vedlagte infusionssæt.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Fig. d | Fig. e | Fig. F |
|  |  |  |

**Overstig ikke en infusionshastighed på 10 enheder Feiba pr. kg legemsvægt pr. minut.**

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH

Industristrasse 67

A-1221 Wien

Østrig

**Repræsentant**

Takada Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbæk Strand

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69342

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. august 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. december 2024