

1. februar 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Feiba, pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning**

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

 29707

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Feiba

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Aktivt indholdsstof: Faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet

Feiba 25 enheder pr. ml

1 ml indeholder 25 enheder\* faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet.

1 hætteglas Feiba 25 enheder pr. ml indeholder 500 enheder faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet i 200-600 mg humant plasmaprotein.

Feiba 50 enheder pr. ml

1 ml indeholder 50 enheder\* faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet.

Feiba 50 enheder pr. ml fås i tre forskellige pakningsstørrelser:

* Pakningsstørrelsen 500 enheder indeholder 500 enheder faktor VIII inhibitor bypassing aktivitet i 200-600 mg human plasma protein
* 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 E 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 og som aktiveret faktor VII. Factor VIII koagulant antigen (F VIII 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 partiel tromboplastin tid (aPTT) for faktor VIII inhibitor plasma med 50 % af bufferværdien (blank).

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Feiba 25 enheder pr. ml:

Indeholder cirka 80 mg natrium pr. hætteglas med 500 enheder Feiba

Feiba 50 enheder pr. ml:

Indeholder cirka 40 mg natrium pr. hætteglas med 500 enheder Feiba

Indeholder cirka 80 mg natrium pr. hætteglas med 1000 enheder

Indeholder cirka 200 mg natrium pr. hætteglas med 2500 enheder

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 6,8 og 7,6.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Behandling af blødning hos hæmofili A patienter med inhibitorer.
* Behandling af blødning hos hæmofili B patienter med inhibitorer, hvis ingen anden specifik behandling er tilgængelig (se pkt. 5.1).
* Behandling af blødning hos patienter uden hæmofilisygdom med erhvervede faktor VIII inhibitorer.
* Blødningsprofylakse hos hæmofili A patienter med inhibitorer, som har haft signifikant blødning eller som har en høj risiko for signifikant blødning.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

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.

*Pædiatriske patienter*

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. retroperitoneal 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 med inhibitorer hos hæmofili A patienter**

Blødningsprofylakse hos patienter med en høj inhibitor titer og hyppige blødninger efter fejlslagen immunologisk tolerans terapi (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 inhibitor titer under immunologisk tolerans terapi (ITI)

Feiba kan indgives samtidig med faktor VIII behandling inden for dosisområdet 50-100 enheder pr. kg legemsvægt to gange dagligt, indtil faktor VIII inhibitor titer 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***

Rekonstituer produktet som beskrevet i pkt. 6.6 og foretag en langsom intravenøs infusion. Overstig ikke en infusionshastighed på 2 enheder pr. kg legemsvægt pr. minut.

**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 mistænkt 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 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, til 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 for Feiba. Tilfælde af TMA'er blev rapporteret i et klinisk forsøg med emicizumab, hvor patienter fik Feiba som led i et behandlingsregime for gennembrudsblødning (se klinisk diskussion i den europæiske offentlige vurderingsrapport (EPAR) af emicizumab, se også Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017:377:809-818). Sikkerheden og effekten af ​​Feiba 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 afsnit 4.5).

Hvis der ses tegn eller symptomer på trombotiske eller tromboemboliske hændelser, skal infusionen straks afbrydes og passende diagnostik og behandling skal 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 skal Feiba kun anvendes, hvis der ikke kan forventes reaktion på behandlingen med andre passende koncentrater af blodkoagulationsfaktor, f.eks. i tilfælde af en høj inhibitor titer, 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.

Inteferens 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 nogle serologiske test for røde blodcelle antistoffer, såsom antiglobulintest (Coombs test).

Pædiatriske patienter

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 = 4, og kliniske data fra profylaksestudie 090701, 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

Feiba 500 enheder (25 E/ml) indeholder cirka 80 mg natrium pr. hætteglas svarende til 4 % af WHO’s anbefaling om et dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

Feiba 500 enheder (50 E/ml) indeholder cirka 40 mg natrium pr. hætteglas svarende til 2 % af WHO’s anbefaling om et dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

 Feiba 1000 enheder indeholder cirka 80 mg natrium pr. hætteglas svarende til 2 % af WHO’s anbefaling om et dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

Feiba 2500 enheder indeholder cirka 200 mg natrium pr. hætteglas svarende til 2 % af WHO’s anbefaling om et dagligt indtag af 2 g salt for voksne.

**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 systemisk 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)*.*

Klinisk erfaring fra kliniske studier med emicizumab antyder, at potentiel lægemiddelinteraktion kan forekomme med emicizumab, når Feiba blev anvendt som led i et behandlingsregime for gennembrudsblødning, som kan resultere i trombotiske hændelser og trombotisk mikroangiopati (se pkt. 4.4)

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

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

Graviditet og amning

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

Se pkt. 4.4 for information om parvovirus B19 infektion.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Feiba påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller 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 2 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

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed\*** |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)Stigning i inhibitor titer (anamnetisk respons)a | Ikke kendtIkke kendt |
| Immunsystemet | Overfølsomhed cUrticariaAnafylaktisk reaktion | AlmindeligIkke kendtIkke kendt |
| Nervesystemet | ParæstesiHypæstesiTrombotisk slagtilfældeEmbolisk slagtilfældeHovedpinecSomnolensSvimmelhedbDysgeusi | Ikke kendtIkke kendtIkke kendtIkke kendtAlmindeligIkke kendtAlmindeligIkke kendt |
| Hjerte | HjerteinfarktTakykardi | Ikke kendtIkke kendt |
| Vaskulære sygdomme | Trombose, Venøs tromboseArteriel tromboseEmboli (tromboemboliske komplikationer)HypotensioncHypertensionHedestigning | Ikke kendtIkke kendtIkke kendtIkke kendtAlmindeligIkke kendtIkke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | LungeemboliBronkospasmeHvæsende vejrtrækningHosteDyspnø | Ikke kendtIkke kendtIkke kendtIkke kendtIkke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | OpkastningDiarréAbdominalt ubehagKvalme | Ikke kendtIkke kendtIkke kendtIkke kendt |
| Hud og subkutane væv | Følelsesløshed i ansigtetAngioødemUrticariaPruritusUdslætc | Ikke kendtIkke kendtIkke kendtIkke kendtAlmindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Smerte på injektionsstedetUtilpashedVarmefølelseKuldegysningerPyreksiBrystsmerterUbehag i brystregionen | Ikke kendtIkke kendtIkke kendtIkke kendtIkke kendtIkke kendtIkke kendt |
| Undersøgelser | Faldende blodtrykPositivt testresultat for overfladeantistoffer mod hepatitis Bc | Ikke kendtAlmindelig |

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

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

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

b Bivirkning, som blev rapporteret i profylaksestudiet. Den viste frekvens 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:

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 diagnostik og behandling skal initieres. Se pkt. 4.4.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: B 02 BD 03. Blodkoagulationsfaktorer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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. [Turecek PL and Schwarz HP. Chapter 4: Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, in Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use, eds. Joseph Bertolini, Neil Goss, John Curling, Wiley 2013, ISBN: 978-0-470-92431-0].

Aktuelt videnskabeligt arbejde peger på den rolle, specifikke komponenter i det aktiverede protrombinkompleks, protrombin (F II) og aktiveret faktor X (FXa) spiller i virkningsmekanismen for Feiba. [Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. Factor Xa and Prothrombin: Mechanism of Action of Feiba. Vox Sang. 77: 72-79, 1999]

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 faciliterere 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 open-label, randomiseret, klinisk parallelstudie med hæmofili A eller B patienter med vedvarende høj-titer inhibitorer (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 findes der 36 sagsrapporter, hvor Feiba blev anvendt til behandling og forebyggelse af blødningsepisoder hos hæmofili B patienter med faktor IX inhibitor (24 hæmofili B patienter med inhibitorer blev behandlet efter behov, 4 hæmofili B patienter med inhibitorer blev behandlet profylaktisk, og 8 hæmofili B patienter med inhibitorer blev behandlet i forbindelse med kirurgiske indgreb).

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

**5.3 Prækliniske 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 og natriumcitrat.

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end den 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.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Se pkt. 6.3 for opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

**Pulver**

Hætteglas af overfladebehandlet, farveløst glas (hydrolytisk type I for 500 og 2.500 enheder og hydrolytisk type II for 1.000enheder).

**Solvens**

Hætteglas af overfladebehandlet, farveløst glas (hydrolytisk type I for 10 ml, 20 ml og 50 ml). Hætteglasset er lukket med en prop af butylgummi.

**Pakningsstørrelser**

Feiba 25 enheder pr. ml findes i følgende pakningsstørrelser:

1 x 500 enheder

*Pakningen med 1×500 enheder indeholder enten*

* 1 hætteglas med 500 enheder Feiba pulver til infusionsvæske, opløsning
* 1 hætteglas med 20 ml vand til injektionsvæsker
* 1 engangssprøjte
* 1 engangskanyle
* 1 sommerfuglekanyle med klemme
* 1 filterkanyle
* 1 overførelseskanyle
* 1 luftningskanyle

*eller*

* 1 hætteglas med 500 enheder Feiba pulver til infusionsvæske, opløsning
* 1 hætteglas med 20 ml vand til injektionsvæsker
* 1 BaxJect II Hi-Flow
* 1 engangssprøjte
* 1 engangskanyle
* 1 sommerfuglekanyle med klemme

Feiba 50 enheder pr. ml findes i følgende pakningsstørrelser:

1 x 500 U

1 x 1000 U

1 x 2500 U

*Pakningen med 1×500 enheder indeholder enten*

* 1 hætteglas med 500 enheder Feiba pulver til infusionsvæske, opløsning
* 1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker
* 1 engangssprøjte
* 1 engangskanyle
* 1 sommerfuglekanyle med klemme
* 1 filterkanyle
* 1 overførelseskanyle
* 1 luftningskanyle

*eller*

* 1 hætteglas med 500 enheder Feiba pulver til infusionsvæske, opløsning
* 1 hætteglas med 10 ml vand til injektionsvæsker
* 1 BaxJect II Hi-Flow
* 1 engangssprøjte
* 1 engangskanyle
* 1 sommerfuglekanyle med klemme

*Pakningen med 1×1.000 enheder indeholder enten*

* 1 hætteglas med 1.000 enheder Feiba pulver til infusionsvæske, opløsning
* 1 hætteglas med 20 ml vand til injektionsvæsker
* 1 engangssprøjte
* 1 engangskanyle
* 1 sommerfuglekanyle med klemme
* 1 filterkanyle
* 1 overførelseskanyle
* 1 luftningskanyle

*eller*

* 1 hætteglas med 1.000 enheder Feiba pulver til infusionsvæske, opløsning
* 1 hætteglas med 20 ml vand til injektionsvæsker
* 1 BaxJect II Hi-Flow
* 1 engangssprøjte
* 1 engangskanyle
* 1 sommerfuglekanyle med klemme

*Pakningen med 1×2.500 enheder indeholder*

* 1 hætteglas med 2.500 enheder Feiba pulver til infusionsvæske, opløsning
* 1 hætteglas med 50 ml vand til injektionsvæsker
* 1 BAXJECT II Hi-Flow
* 1 engangssprøjte
* 1 engangskanyle
* 1 sommerfuglekanyle med klemme

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion 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 skal 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 spærresystem 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 tilstrækkeligt filter med en porestørrelse på mindst 149 µm.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**Rekonstitution af pulveret til klargøring af infusionsvæske, opløsning med kanyler:**

1. Opvarm det uåbnede solvenshætteglas (vand til injektionsvæsker) til stuetemperatur eller til maksimalt 37 °C, hvis nødvendigt.

2. Fjern beskyttelseshætterne fra hætteglassene med pulver og solvens (fig. A), og desinficer gummipropperne på begge hætteglas.

3. Åbn beskyttelsesdækslet fra den ene ende af den vedlagte overførelseskanyle ved at dreje den, fjern kanylen, og indfør den gennem gummiproppen i hætteglasset med solvens (fig. B og C).

4. Fjern beskyttelsesdækslet fra den anden ende af overførelseskanylen. Sørg for ikke at berøre den eksponerede del!

5. Vend solvensglasset og indfør overførselskanylens frie ende gennem gummiproppen på pulverglasset (fig. D). Solvensen vil blive trukket ind af vakuummet i pulverglasset.

6. Adskil de to hætteglas ved at fjerne overførelseskanylen fra pulverglasset (fig. E). Sving pulverglasset forsigtigt for at få opløst pulveret hurtigere.

7. Når pulveret er fuldstændigt rekonstitueret, indsættes den vedlagte luftningskanyle (fig. F), og et eventuelt skum vil falde sammen. Fjern luftningskanylen.

Infusion

1. Åbn den ene ende af beskyttelsesdækslet på den vedlagte filterkanyle ved at dreje og fjerne hætten og sæt kanylen på en steril engangssprøjte. Træk opløsningen op i sprøjten (fig. G).
2. Adskil filterkanylen fra sprøjten, og indgiv opløsningen intravenøst ved lav hastighed ved hjælp af det vedlagte infusionssæt (eller den vedlagte engangskanyle).

 

 **Fig. A Fig. B Fig. C Fig. D Fig. E Fig. F Fig. G**

**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 |
| panel01bw | panel02bw | panel03bw |

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 (eller engangskanylen).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Fig. d | Fig. e | Fig. F |
| panel04bw | panel05bw-rev4 | panel06bw-rev4 |

**Overstig ikke en infusionshastighed på 2 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)**

 25 enheder/ml: 55683

 50 enheder/ml: 55684

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. august 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 16. februar 2021