

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FEIBA 100 U/ml pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă: complex de anti-inhibitori ai activității factorului VIII

1 ml conține complex de anti-inhibitori ai activității factorului VIII 100 U*.

FEIBA 100 U/ml este disponibil în trei forme de prezentare diferite:

- Forma de prezentare FEIBA 500 U conține complex de anti-inhibitori ai activității factorului VIII 500 U în 200-600 mg proteină plasmatică umană,
- Forma de prezentare FEIBA 1 000 U conține complex de anti-inhibitori ai activității factorului VIII 1 000 U în 400-1 200 mg proteină plasmatică umană,
- Forma de prezentare FEIBA 2 500 U conține complex de anti-inhibitori ai activității factorului VIII 2 500 U în 1 000-3 000 mg proteină plasmatică umană.

FEIBA conține și factorii II, IX și X, mai ales sub formă neactivată, precum și factorul VII în formă activată. Antigenul coagulant al factorului VIII (FVIII C:Ag) este prezent într-o concentrație de până la 0,1 U/1 U FEIBA. Factorii sistemului kalikreină-kinină sunt absenți sau sunt prezenți numai sub formă de urme fine.

* 1 unitate FEIBA reduce timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) al plasmei cu inhibitori de factor VIII cu 50% din valoarea unei plasme de referință (valoarea nulă).

Excipienți cu efect cunoscut

500 U

FEIBA conține sodiu aproximativ 40 mg per flacon.

1 000 U

FEIBA conține sodiu aproximativ 80 mg per flacon.

2 500 U

FEIBA conține sodiu aproximativ 200 mg per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere albă, alb-închis sau verde pal. Valoarea pH-ului soluției reconstituite este între 6,5 și 7,3.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratatamentul hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A cu inhibitori prezenți.
- Tratatamentul hemoragiilor la pacienții cu hemofilie B cu inhibitori prezenți, dacă nu există alt tratament specific disponibil (vezi pct. 5.1).
- Tratatamentul hemoragiilor la pacienții fără hemofilie, cu anticorpi inhibitori de factor VIII dobândiți.
- Profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A cu inhibitori prezenți, care au avut în antecedente o hemoragie masivă sau care prezintă risc crescut pentru hemoragie masivă.

FEIBA poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratatamentul trebuie inițiat și monitorizat de un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare.

Doze

Dozele și durata tratamentului depind de severitatea tulburării de hemostază, de localizarea și amploarea hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Dozele și frecvența administrării trebuie întotdeauna ghidate de eficacitatea clinică, pentru fiecare caz în parte.

Ca schemă terapeutică generală, se recomandă o doză de 50-100 U FEIBA/kg corp; nu trebuie depășită doza unică de 100 U/kg corp și doza zilnică maximă de 200 U/kg corp, cu excepția cazului în care severitatea hemoragiei motivează și justifică utilizarea unor doze mai mari. Vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Experiența la copii cu vârsta sub 6 ani este limitată; aceeași schemă terapeutică utilizată la adulți trebuie adaptată la starea clinică a copilului.

1) Hemoragie spontană

Hemoragie în articulații, mușchi sau în țesuturile moi

Pentru hemoragiile ușoare până la moderate se recomandă o doză de 50-75 U/kg corp, la interval de 12 ore. Tratatamentul trebuie continuat până când apar semne clare de ameliorare clinică, de exemplu reducerea durerii, reducerea tumefacției sau creșterea mobilității articulațiilor.

Pentru hemoragii musculare și în țesuturile moi severe, de exemplu hemoragia retroperitoneală, se recomandă o doză de 100 U/kg corp, la interval de 12 ore.

Hemoragii la nivelul mucoaselor

Se recomandă o doză de 50 U/kg corp, la interval de 6 ore, cu monitorizarea atentă a pacientului (control vizual al hemoragiei, măsurarea repetată a hematocritului). Dacă hemoragia nu se oprește, doza poate fi crescută la 100 U/kg corp, având grijă să nu se depășească doza zilnică de 200 U/kg corp.

Alte hemoragii severe

În hemoragiile severe, cum este sângerarea la nivelul SNC, se recomandă o doză de 100 U/kg corp, la interval de 12 ore. În cazuri individuale, FEIBA poate fi administrat la interval de 6 ore, până se obține o ameliorare clinică evidentă. (A nu se depăși doza maximă zilnică de 200 U/kg corp!)

2) Intervenție chirurgicală

În intervențiile chirurgicale, se poate administra preoperator o doză inițială de 100 U/kg corp, urmată de o doză de 50-100 U/kg corp, la interval de 6-12 ore. Ca doză de întreținere postoperator, se poate administra o doză de 50-100 U/kg corp, la interval de 6-12 ore; dozele, intervalul de administrare și durata tratamentului peri și postoperator sunt influențate de tipul intervenției chirurgicale, de starea generală a pacientului și de eficacitatea clinică în fiecare caz în parte. (A nu se depăși doza maximă zilnică de 200 U/kg corp!)

3) Profilaxia la pacienții cu hemofilie A cu inhibitori prezenți

Profilaxia hemoragiei la pacienții cu titru mare de anticorpi inhibitori și hemoragii frecvente după o inducție de toleranță imună eşuată (ITI) sau atunci când ITI nu este luată în considerare:

O doză de 70-100 U/kg corp administrată o zi da, o zi nu. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la 100 U/kg corp pe zi, sau poate fi scăzută treptat.

Profilaxia hemoragiei la pacienții cu titru mare de anticorpi inhibitori în timpul unei inducții de toleranță imună (ITI):

FEIBA poate fi administrat concomitent cu concentrate de factor VIII, în doze de 50-100 U/kg corp, de două ori pe zi, până ce titrul de anticorpi inhibitori ai factorului VIII a fost redus la < 2 U. B.*

*1 Unitate Bethesda este definită drept acea cantitate de anticorp care inhibă 50% din activitatea factorului VIII din plasmă, după incubare (2 ore la 37 °C).

4) Utilizarea FEIBA la grupe speciale de pacienți

Vezi pct. 5.1 pentru informații referitoare la pacienții cu hemofilie B cu inhibitori de factor IX.

În asociere cu concentratul de factor VIII, FEIBA a fost utilizat și în tratamentul de lungă durată pentru obținerea unei eliminări complete și definitive a inhibitorilor de factor VIII.

Monitorizare

În cazul unui răspuns inadecvat la tratamentul cu acest medicament, se recomandă numărătoarea trombocitelor, întrucât un număr suficient de trombocite intacte funcțional este considerat ca fiind necesar pentru eficacitatea medicamentului.

Din cauza mecanismului complex de acțiune, nu este disponibilă o monitorizare directă a substanțelor active. Testele de coagulare, cum sunt timpul de coagulare global (TC), trombelastograma (TEG, valoarea r) și aPTT, evidențiază de regulă doar o reducere minoră și nu sunt neapărat corelate cu eficacitatea clinică. Pentru acest motiv, aceste teste au doar o valoare foarte limitată în monitorizarea terapiei cu FEIBA. Vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

A se reconstitui medicamentul așa cum este prezentat la pct. 6.6 și a se perfuza lent intravenos. FEIBA trebuie perfuzat la o viteză de perfuzare de 2 U/kg corp și minut. În cazul pacienților care au tolerat bine viteza de perfuzare de 2 U/kg greutate corporală și minut, la perfuziile ulterioare, viteza poate fi crescută până la maximum 10 U/kg greutate corporală și minut. Vezi pct. 5.1.

4.3 Contraindicații

FEIBA nu trebuie administrat în următoarele situații, dacă există alternative terapeutice la FEIBA:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Coagulare intravasculară diseminată (CID).
- Tromboză acută sau embolism (inclusiv infarct miocardic).

Vezi pct. 4.4.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

ATENȚIONĂRI

Reacții de hipersensibilitate

FEIBA poate precipita reacțiile de hipersensibilitate de tip alergic care includ urticarie, angioedem, manifestări gastrointestinale, bronhospasm și hipotensiune arterială; aceste reacții pot fi severe și pot fi sistemice (de exemplu, anafilaxie cu urticarie și angioedem, bronhospasm și șoc circulator). De asemenea, au fost raportate și alte reacții la perfuzie, cum sunt frisoane, febră cu valori mari și hipertensiune arterială.

Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, de exemplu eritem, erupții cutanate, urticarie generalizată, prurit, dificultăți la respirație/dispnee, senzație de constricție toracică, stare generală de indispoziție, amețeală și scăderea tensiunii arteriale până la șoc alergic.

La primul semn sau simptom al unei reacții la perfuzie/reacții de hipersensibilitate, administrarea FEIBA trebuie oprită și trebuie inițiat tratamentul medical corespunzător.

Când se ia în considerare reexpunerea la FEIBA a pacienților cu hipersensibilitate suspectată la medicament sau la oricare dintre componentele acestuia, se vor pune în balanță cu atenție beneficiile estimate și riscurile reexpunerii, ținând cont de tipul cunoscut sau suspectat de hipersensibilitate a pacientului (alergic sau nonalergic), inclusiv potențialele măsuri terapeutice și/sau terapii de prevenire sau administrarea unor substanțe terapeutice alternative.

Evenimente trombotice și tromboembolice

În timpul tratamentului cu FEIBA au avut loc evenimente trombotice și tromboembolice, inclusiv coagulare intravasculară diseminată (CID), tromboză venoasă, embolism pulmonar, infarct miocardic și accident vascular cerebral.

Unele dintre aceste evenimente au apărut la doze mai mari de 200 U/kg/zi sau la pacienții cu alți factori de risc pentru evenimente tromboembolice (incluzând CID, boală aterosclerotică avansată, leziuni de strivire sau septicemie). Tratamentul concomitent cu factor VIIa recombinant este posibil să crească riscul de dezvoltare a unui eveniment tromboembolic. Riscul reacțiilor trombotice și tromboembolice poate fi crescut în cazul utilizării de doze mari de FEIBA. La pacienții cu hemofilie congenitală sau dobândită trebuie luată întotdeauna în considerare posibila prezență a acestor factori de risc.

La pacienții cu un risc crescut de complicații tromboembolice, FEIBA trebuie utilizat cu atenție deosebită și numai în cazul în care nu există alternative terapeutice. Aceste categorii de pacienți includ, dar nu sunt limitate la, pacienți cu antecedente de boală coronariană, boli hepatice, CID, tromboză arterială sau venoasă, imobilizare post-operatorie, pacienții vârstnici și nou-născuți.

Microangiopatia trombotică (MAT) nu a fost raportată în studiile clinice cu FEIBA. Au fost raportate cazuri de MAT într-un studiu clinic efectuat cu emicizumab, în cadrul căruia subiecților li s-a administrat FEIBA ca parte a regimului de tratament al sângerării spontane (discuție clinică în cadrul Raportului Public European

de Evaluare (EPAR) a emicizumab; vezi și *Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:809-818*). Siguranța și eficacitatea FEIBA în sângerarea spontană la pacienții tratați cu emicizumab nu a fost stabilită. Prin urmare, este necesară evaluarea raportului risc/beneficiu al administrării FEIBA la pacienții expuși la emicizumab, iar pacienții trebuie atent monitorizați de către medicul curant. (vezi pct. 4.5).

Dacă se observă semnele sau simptomele unui eveniment tromboembolic, perfuzarea trebuie oprită imediat și trebuie inițiate imediat măsuri diagnostice și terapeutice.

Nu trebuie depășită o doză unică de 100 U/kg corp și o doză zilnică de 200 U/kg corp, cu excepția cazului în care severitatea hemoragiei motivează și justifică utilizarea unor doze mai mari.

Atunci când se utilizează pentru oprirea unei hemoragii, medicamentul trebuie administrat doar cât timp este absolut necesar pentru atingerea obiectivului terapeutic.

Monitorizarea terapiei

Nu trebuie depășite dozele unice de 100 U/kg corp și dozele zilnice de 200 U/kg corp. Pacienții cărora li se administrează doze de 100 U/kg corp sau mai mari trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru a se observa dezvoltarea CID și/sau ischemiei coronariene acute și apariția simptomelor altor evenimente trombotice sau tromboembolice. Dozele mari de FEIBA trebuie administrate doar cât timp este strict necesar pentru oprirea unei hemoragii.

Dacă apar modificări semnificative clinic ale tensiunii arteriale sau frecvenței pulsului, dificultăți respiratorii, tuse sau dureri la nivelul toracelui, perfuzia trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiate măsurile diagnostice și terapeutice corespunzătoare. Parametrii de laborator sugestivi pentru CID sunt: scăderea valorii fibrinogenului, scăderea numărului de trombocite și/sau prezența produșilor de degradare ai fibrinei/fibrinogenului (PDF). Alți parametri pentru CID sunt timpul de trombină, timpul de protrombină sau aPTT evident prelungite. În cazul pacienților cu hemofilie cu inhibitori prezenți sau cu anticorpi inhibitori pentru factorii VIII, IX și/sau XI dobândiți, aPTT este prelungit din cauza afecțiunii preexistente.

Există posibilitatea ca pacienții cu hemofilie cu inhibitori prezenți sau cu inhibitori ai factorilor de coagulare dobândiți tratați cu FEIBA să prezinte o tendință crescută de sângerare și, în același timp, un risc crescut de tromboză.

Teste de laborator și eficacitate clinică

Testele *in vitro*, cum sunt aPTT, timpul de coagulare global (TC) și trombelastogramele (TEG), ca dovezi ale eficacității nu sunt corelate cu tabloul clinic. Ca urmare, încercările de a normaliza valorile acestor teste prin creșterea dozei de FEIBA pot să nu aibă succes, fiind chiar contraindicate, din cauza riscului posibil de a provoca CID prin supradozaj.

Semnificația numărului de trombocite

Dacă răspunsul la tratamentul cu FEIBA este inadecvat, se recomandă efectuarea unui test pentru numărătoarea trombocitelor, întrucât un număr suficient de trombocite intacte funcțional este considerat ca fiind necesar pentru eficacitatea FEIBA.

PRECAUȚII

Complicații trombotice și tromboembolice

În următoarele situații, FEIBA se va administra numai dacă nu există un răspuns după tratamentul cu concentrate adecvate de factor de coagulare sanguină, de exemplu în cazul unui titru foarte mare de inhibitori

în contextul unei hemoragii cu risc letal sau unui risc de sângerare (de exemplu, posttraumatic sau postoperator):

- Coagulare intravasculară diseminată (CID): rezultatele testelor de laborator și/sau simptomele clinice.
- Afecțiuni hepatice: din cauza clearance-ului întârziat al factorilor de coagulare activați, pacienții cu disfuncție hepatică prezintă un risc crescut de dezvoltare a CID.
- Boală coronariană, tromboză acută și/sau embolie.

Pacienții tratați cu FEIBA trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru a se observa dezvoltarea CID, apariția ischemiei coronariene acute și a semnelor și simptomelor altor evenimente trombotice sau tromboembolice. La primele semne sau simptome ale unui eveniment tromboembolic, perfuzarea trebuie oprită imediat și trebuie inițiate imediat măsuri diagnostice și terapeutice.

Răspunsul discordant la medicamente anti-inhibitorii

Din cauza unor factori specifici fiecărui pacient, răspunsul la un medicament anti-inhibitor poate să varieze, iar în cazul unei hemoragii, pacienții care prezintă un răspuns insuficient la un medicament pot să răspundă la un alt medicament. În cazul unui răspuns insuficient la un medicament anti-inhibitor, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt medicament.

Răspunsuri anamnestice

Administrarea FEIBA la pacienții cu inhibitori prezenți poate duce la o creștere inițială „anamnestică” a titrurilor inhibitorilor. După administrarea continuă de FEIBA, titrul de inhibitori poate scădea în timp. Datele clinice și din literatură sugerează că eficacitatea FEIBA nu este redusă.

Interferențe cu testele de laborator

După administrarea unor doze mari de FEIBA, creșterea tranzitorie a anticorpilor de suprafață împotriva virusului hepatitei B transferați pasiv poate determina rezultate fals pozitive ale testelor serologice.

FEIBA conține izohemaglutinine de grup sanguin (anti-A și anti-B). Transmiterea în mod pasiv a anticorpilor la antigenele eritrocitare, ca de exemplu, A, B, D, poate interfera cu unele teste serologice care testează anticorpii eritrocitari, cum ar fi testul antiglobulină (testul Coombs).

Copii și adolescenți

Raportările de caz și datele limitate din studiile clinice sugerează că FEIBA poate fi utilizat la copii cu vârsta sub 6 ani. Aceeași schemă terapeutică utilizată la adulți trebuie adaptată la starea clinică a copilului.

Vârstnici

Există date limitate din studiile clinice cu privire la administrarea FEIBA la pacienții vârstnici.

Utilizarea profilactică la pacienții cu hemofilie B cu inhibitori prezenți

Din cauza rarității bolii, sunt disponibile numai date clinice limitate referitoare la profilaxia sângerărilor la pacienții cu hemofilie B (raportări de caz în literatură, n = 4, date clinice în studiul de profilaxie 090701, n = 1).

Transmiterea microorganismelor infectioase

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor care pot fi transmise prin medicamente preparate din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, testarea donărilor individuale și a rezervelor de plasmă pentru markeri specifici de infecție și parcurgerea unor etape de fabricație eficiente pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează un medicament preparat

din sânge sau plasmă umană, nu poate fi eliminat în totalitate riscul apariției bolilor infecțioase prin transmiterea de microorganisme infecțioase. De asemenea, acest considerent este valabil și pentru virusuri necunoscute sau nou apărute sau alte microorganisme patogene.

Măsurile luate sunt considerate eficace pentru virusurile încapsulate cum sunt HIV, HBV și HCV, precum și pentru virusul necapsulat al hepatitei A (HAV). Măsurile luate pot avea valoare limitată împotriva virusurilor necapsulate, cum este parvovirusul B19. Infecția cu parvovirus B19 poate fi gravă la gravide (infecții fetale) și la persoanele cu imunodeficiență sau cu eritropoieză crescută (de exemplu, anemie hemolitică).

Vaccinarea adecvată (pentru hepatita A și B) trebuie luată în considerare la pacienții tratați regulat/repetat cu medicamente derivate din plasmă umană, inclusiv FEIBA.

Sodiu

500 U

FEIBA conține sodiu aproximativ 40 mg pe flacon, echivalentul a 2% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

1 000 U

FEIBA conține sodiu aproximativ 80 mg pe flacon, echivalentul a 4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

2 500 U

FEIBA conține sodiu aproximativ 200 mg pe flacon, echivalentul a 10% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au desfășurat studii adecvate și bine controlate cu privire la utilizarea asociată sau secvențială a FEIBA cu factorul de coagulare VIIa recombinant sau cu medicamente antifibrinolitice sau emicizumab.

Trebuie luată în considerare posibilitatea evenimentelor tromboembolice atunci când se utilizează concomitent, în timpul tratamentului cu FEIBA, antifibrinolitice cu administrare sistemică, cum sunt acidul tranexamic și acidul aminocaproic. Prin urmare, nu trebuie utilizate medicamente antifibrinolitice timp de aproximativ 6 până la 12 ore după administrarea FEIBA.

În cazul utilizării concomitente cu rFVIIa nu poate fi exclusă o posibilă interacțiune intermedicamentoasă, conform observațiilor clinice și datelor *in vitro* disponibile (aceasta putând avea ca rezultat o reacție adversă, de exemplu un eveniment tromboembolic).

Experiența clinică într-un studiu clinic efectuat cu emicizumab sugerează că poate exista o posibilă interacțiune medicamentoasă cu emicizumab, atunci când FEIBA a fost utilizat ca partea a regimului de tratament al sângerării spontane și care poate avea ca rezultat evenimente tromboembolice și microangiopatie trombotică (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea FEIBA la gravide. Medicii trebuie să ia în considerare potențialele riscuri și să prescrie FEIBA numai dacă este absolut necesar, având în vedere că sarcina și perioada de după naștere conferă un risc crescut de evenimente tromboembolice și anumite complicații ale sarcinii, asociate cu un risc crescut de CID.

Alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea FEIBA la femeile care alăptează. Medicii trebuie să ia în considerare potențialele riscuri și să prescrie FEIBA numai dacă este absolut necesar, având în vedere că sarcina și perioada de după naștere conferă un risc crescut de evenimente tromboembolice și anumite complicații ale sarcinii, asociate cu un risc crescut de CID.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii experimentale cu FEIBA la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, iar efectele FEIBA asupra fertilității nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Vezi pct. 4.4 pentru informații referitoare la infecția cu parvovirus B19.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

FEIBA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

FEIBA poate precipita reacțiile de hipersensibilitate de tip alergic care includ urticarie, angioedem, manifestări gastrointestinale, bronhospasm și o scădere marcată a tensiunii arteriale; aceste reacții pot fi severe și pot fi sistemice (de exemplu, anafilaxie cu urticarie și angioedem, bronhospasm și șoc circulator). Vezi și pct. 4.4 Reacții de hipersensibilitate.

Reacțiile adverse prezentate în această secțiune au fost raportate din supravegherea după punerea pe piață, precum și din studii efectuate cu FEIBA pentru tratamentul episoadelor de sângerare la copii, adolescenți și adulți cu hemofilie A sau B și inhibitori prezenți ai factorilor VIII sau IX. De asemenea, un studiu a inclus pacienți cu hemofilie dobândită cu inhibitori de factor VIII prezenți (2 din 49 pacienți) Au fost adăugate reacțiile adverse dintr-un al treilea studiu, care a comparat tratamentul profilactic cu tratamentul la nevoie.

Categoriile de frecvență sunt definite utilizând convenția următoare:

foarte frecvente	$\geq 1/10$
frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
mai puțin frecvente	$\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$
rare	$\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$
foarte rare	$< 1/10\ 000$
cu frecvență necunoscută	care nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacții adverse		
Aparate, sisteme și organe	Termen preferat în prezent MedDRA	Categoria de frecvențe*
Tulburări hematologice și limfatice	Coagulare intravasculară diseminată (CID) Creștere a titrului de inhibitori (răspuns anamnestic) ^a	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate ^c Urticarie Reacție anafilactică	Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută

Reacții adverse		
Aparate, sisteme și organe	Termen preferat în prezent MedDRA	Categoria de frecvențe*
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie Hiperestezie Accident vascular trombotic Accident vascular embolic Cefalee ^c Somnolență Amețeli ^b Disgeuzie	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Frecvente Cu frecvență necunoscută Frecvente Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Infarct miocardic Tahicardie	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Tromboză, Tromboză venoasă Tromboză arterială Embolism (complicații tromboembolice) Hipotensiune arterială ^c Hipertensiune arterială Eritem facial	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Embolism pulmonar Bronhospasm Wheezing Tuse Dispnee	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Diaree Disconfort abdominal Greață	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Senzație de amorțeală a feței Angioedem Urticarie Prurit Erupții ^c	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul administrării Stare generală de rău Senzație de căldură Frisoane Febră cu valori mari Durere toracică Disconfort la nivelul pieptului	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Scădere marcată a tensiunii arteriale Anticorpi de suprafață împotriva virusului hepatitei B pozitivi ^c Creșterea valorilor D-dimerilor fibrinei	Cu frecvență necunoscută Frecvente Cu frecvență necunoscută

* O estimare precisă a frecvenței acestor reacții adverse nu este posibilă din datele disponibile.

^a Creșterea titrului de inhibitori (răspuns anamnestic) [nu este PT MedDRA] reprezintă creșterea titrului de inhibitori existenți anterior, după administrarea de FEIBA. Vezi pct. 4.4.

^b RAM raportată în studiile originale și de profilaxie. Frecvența indicată este numai din studiul de profilaxie.

^c RAM raportată în studiul de profilaxie. Frecvența indicată este numai din studiul de profilaxie.

Reacții de clasă

Alte simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate la medicamentele derivate din plasmă includ letargia și agitația.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Riscul evenimentelor trombotice și tromboembolice (inclusiv CID, infarct miocardic, tromboză venoasă și embolism pulmonar) poate crește în cazul administrării de doze mari de FEIBA. Unele dintre evenimentele tromboembolice raportate au apărut la doze mai mari de 200 U/kg și zi sau la pacienți cu alți factori de risc pentru evenimente tromboembolice. Dacă se observă semnele sau simptomele unui eveniment tromboembolic, perfuzarea trebuie oprită imediat și trebuie inițiate imediat măsuri diagnostice și terapeutice. Vezi pct. 4.4.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factori ai coagulării sanguine, codul ATC: B02BD03.

Deși FEIBA a fost dezvoltat la începutul anilor 1970 și activitatea sa de scurt-circuitare a inhibitorilor factorului VIII al coagulării a fost demonstrată atât *in vitro*, cât și *in vivo*, modul său de acțiune este încă subiect de dezbateri științifice. FEIBA, așa cum este demonstrat prin testele imunoenzimatiche, este compus din zimogeni ai complexului protrombină, care au în același timp efect procoagulant (protrombina FVII, FIX, FX), cât și efect anticoagulant (proteina C), în cantități relativ egale exprimate în unitatea arbitrară de potență FEIBA, dar conținutul de enzime cu efect procoagulant este relativ scăzut. Astfel, FEIBA conține proenzime ale factorilor complexului de protrombină, dar numai cantități foarte mici ale produșilor de activare, iar conținutul de FVIIa este cel mai mare. [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].

Lucrările științifice recente indică un rol al componentelor specifice ale complexului protrombinei activate, al protrombinei (F II) și al factorului X activat (FXa), în modul de acțiune al 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 controlează sângerarea prin inducerea și facilitarea generării trombinei, un proces pentru care formarea complexului protrombinază este crucial. Un număr de studii biochimice *in vitro* și *in vivo* au arătat că FXa și protrombina joacă un rol major în activitatea FEIBA. Complexul protrombinază a fost dovedit a fi un obiectiv major pentru FEIBA. În afară de protrombină și FXa, FEIBA conține alte proteine ale complexului de protrombină, ce ar putea facilita, de asemenea, hemostaza la pacienții cu hemofilie cu inhibitori prezenți.

Tratamentul pacienților cu hemofilie B cu inhibitori prezenți

Experiența la pacienți cu hemofilie B cu inhibitori de factor IX prezenți este limitată, din cauza rarității acestei afecțiuni. În timpul studiilor clinice, cinci pacienți cu hemofilie B cu inhibitori prezenți au fost tratați cu FEIBA la nevoie, profilactic sau în caz de intervenții chirurgicale:

În cadrul unui studiu clinic prospectiv, deschis, randomizat, cu grupuri paralele, efectuat la pacienți cu hemofilie A sau B având titruri de inhibitori crescute persistente (090701, PROOF), 36 de pacienți au fost randomizați fie în grupul cu terapie profilactică cu durata de 12 luni \pm 14 zile, fie în grupul cu terapie la nevoie. Celor 17 pacienți din brațul de tratament profilactic li s-a administrat FEIBA 85 ± 15 U/kg o dată la două zile și cei 19 pacienți din brațul cu terapie la nevoie au fost tratați individual, în funcție de tratamentul stabilit de medic. Doi pacienți cu hemofilie B cu inhibitori prezenți au fost tratați în brațul cu terapie la nevoie și un pacient cu hemofilie B a fost tratat în brațul cu terapie profilactică. RSA (rata de sângerări anuale) medie pentru toate tipurile de episoade hemoragice la pacienții din brațul cu terapie profilactică (RSA medie = 7,9) a fost mai mică decât cea a pacienților din brațul cu terapie la nevoie (RSA medie = 28,7), rezultând o reducere cu 72,5% a valorilor RSA medii între cele două brațe.

În cadrul unui alt studiu finalizat, prospectiv, de supraveghere non-intervențională, cu privire la utilizarea perioperatorie a FEIBA (PASS-INT-003, SURF), s-au realizat în total 34 de intervenții chirurgicale la 23 de pacienți. Majoritatea pacienților (18) au fost pacienți cu hemofilie A congenitală cu inhibitori prezenți, doi au fost pacienți cu hemofilie B cu inhibitori prezenți și trei au fost pacienți cu hemofilie A dobândită cu inhibitori prezenți. Durata expunerii la FEIBA a variat între 1 și 28 zile, cu o medie de 9 zile și o valoare mediană de 8 zile. Doza medie cumulată a fost de 88 347 U, iar doza medie a fost de 59 000 U. Pentru pacienții cu hemofilie B cu inhibitori prezenți, cea mai îndelungată expunere la FEIBA a fost de 21 de zile, iar doza maximă utilizată a fost de 7 324 U. În plus, sunt disponibile 36 de raportări pentru cazuri de utilizare a FEIBA pentru tratamentul și prevenirea episoadelor hemoragice la pacienți cu hemofilie B cu inhibitori de factor IX prezenți (la 24 de pacienți cu hemofilie B cu inhibitori prezenți s-a administrat tratament la nevoie, la patru pacienți cu hemofilie B cu inhibitori prezenți s-a administrat tratament profilactic și la opt pacienți cu hemofilie B cu inhibitori prezenți s-a administrat tratament în vederea unor intervenții chirurgicale).

Într-un studiu încrucișat prospectiv, deschis și randomizat (091501) au fost investigate tolerabilitatea și siguranța FEIBA, reconstituit la un volum obișnuit sau redus cu 50 % și cu viteze de perfuzare mai rapide la pacienții cu hemofilie cu inhibitori prezenți. Au fost tratați treizeci și trei de pacienți și douăzeci și opt de pacienți au finalizat studiul. În cadrul studiului, FEIBA a fost reconstituit la un volum redus cu 50% (concentrație de 100 U/ml) și perfuzat i.v. la viteze de perfuzare de 2, 4 și 10 U/kg și minut la doza etichetată de 85 U/kg \pm 15 U/kg pentru toți pacienții. Criteriile finale principale de evaluare au fost tolerabilitatea și siguranța la volumul redus cu 50% (concentrație crescută) la viteze de perfuzare standard și crescute. Studiul a demonstrat că atât concentrația mai mare (100 U/ml), cât și vitezele de perfuzare mai mari (4 și 10 U/kg și minut) au fost bine tolerate și că profilul de siguranță a fost comparabil la doza etichetată de 85 U/kg \pm 15 U/kg. Pacienții care au primit volumul redus cu 50 % (concentrație crescută) la viteza standard de perfuzare de 2 U/kg și minut au avut rate similare de evenimente adverse apărute în timpul tratamentului (TEAE) în comparație cu cei care au primit volumul obișnuit (concentrație de 50 U/ml) cu aceeași viteză de perfuzare. Nu au fost raportate TEAE asociate la viteza de perfuzare de 4 U/kg și minut. Pacienții care au primit volumul redus cu 50 % (100 U/ml) la o viteză de perfuzare de 10 U/kg și minut au prezentat 1 TEAE asociat care nu a fost grav. În plus, pacienții care au primit volumul redus cu 50 % (concentrație crescută) la ratele crescute de perfuzare de 4 și 10 U/kg și minut nu au prezentat niciun TEAE grav, nicio reacție de hipersensibilitate, nicio reacție la locul de perfuzare, niciun TEAE trombotic sau niciun TEAE care să conducă la întreruperea administrării medicamentului sau la întreruperea studiului. În general, TEAE observate în cadrul studiului au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al FEIBA la pacienții cu hemofilie cu inhibitori prezenți.

Într-un studiu de siguranță observațional post-autorizare deschis, necontrolat, non-intervențional privind FEIBA (PASS-EU-006), 75 de pacienți (cu vârsta medie de 34,8 ani, 70 de bărbați și 5 femei), dintre care 73 aveau hemofilie A cu inhibitori prezenți și 2 hemofilie B cu inhibitori prezenți, au fost tratați cu FEIBA. Dintre cei 65 de pacienți cu hemofilie congenitală, 63 au avut hemofilie congenitală A și 2 au avut hemofilie

congenitală B. La momentul inițial, 43 de pacienți au primit FEIBA pentru profilaxie și 32 au primit FEIBA pentru tratament la cerere. Au fost utilizate viteze mai mari de perfuzare (> 2 U/kg și minut) la 6 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 luni și 11 ani și la 5 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 16 ani. Din 320 de perfuzii cu o rată de perfuzare disponibilă la 7 copii și 6 adolescenți, au fost 129 de perfuzii (40,3 %) la 2 pacienți (ambii copii) cu viteză de perfuzare > 10 U/kg și minut, 26 de perfuzii (8,1 %) la 7 pacienți (4 copii, 3 adolescenți) cu o viteză de perfuzare > 4 și ≤ 10 U/kg și minut, 135 de perfuzii (42,2 %) la 7 pacienți (3 copii, 4 adolescenți) cu viteză de perfuzare > 2 și ≤ 4 U/kg și minut și 30 de perfuzii (9,4 %) la 3 pacienți (1 copil, 2 adolescenți) la o viteză de perfuzare ≤ 2 U/kg și minut.

Există și raportări izolate cu privire la utilizarea FEIBA în tratamentul pacienților cu inhibitori dobândiți pentru factorii X, XI și XIII.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Întrucât modul de acțiune al FEIBA este în continuare discutat, nu este posibilă formularea unui enunț concludent în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor de toxicitate acută efectuate la șoareci cu lipsă a factorului VIII, șoareci normali și șobolani, cu doze mai mari decât doza zilnică maximă recomandată la om (> 200 U FEIBA/kg corp), se poate concluziona că reacțiile adverse la FEIBA sunt, în principal, rezultatul hipercoagulării induse de proprietățile farmacologice ale medicamentului.

Studiile de toxicitate cu administrare de doze repetate la animalele sunt practic nefezabile, din cauza interferenței cu dezvoltarea de anticorpi la proteine heterologe.

Întrucât factorii de coagulare plasmatici umani nu sunt considerați a fi carcinogeni sau mutageni, nu sunt considerate necesare studii experimentale la animale, mai ales la speciile heterologe.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere: Clorură de sodiu
Citrat de sodiu

Solvent: Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția solventului menționat la pct. 6.6. Similar tuturor medicamentelor pentru coagularea sângelui, eficacitatea și toleranța medicamentului pot fi afectate prin amestecarea cu alte medicamente. Se recomandă spălarea accesului venos comun cu o soluție adecvată, de exemplu cu soluție salină izotonă, înainte și după administrarea de FEIBA.

Factorii de coagulare derivați din plasma umană pot fi adsorbiți pe suprafețele interioare ale unor tipuri de dispozitive pentru injecție/perfuzare. În acest caz, ar putea determina eșecul terapiei. De aceea, numai dispozitivele de perfuzare din plastic aprobate pot fi utilizate cu FEIBA.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării s-a demonstrat a fi de 3 ore la temperatura camerei (până la 25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul de contaminare microbiană (condiții aseptice controlate și validate). Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Medicamentul reconstituit nu trebuie păstrat la frigider.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea este furnizată într-un flacon din sticlă incoloră cu suprafață tratată (tip hidrolitic I pentru 500 U și 2 500 U; tip hidrolitic II pentru 1 000 U). Solventul este furnizat într-un flacon din sticlă incoloră cu suprafață tratată (tip hidrolitic I pentru 5 ml, 10 ml și 25 ml). Flacoanele sunt închise cu un dop din cauciuc butilic.

FEIBA 100 U/ml este disponibil în următoarele forme de prezentare:

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

Forma de prezentare de 500 U/1 000 U/2 500 U conține

1 flacon cu 500 U/1 000 U/2 500 U FEIBA pulbere pentru soluție perfuzabilă
1 flacon cu 5 ml/10 ml/25 ml de apă pentru preparate injectabile
1 BAXJECT II Hi-Flow
1 seringă de unică folosință
1 branulă cu clemă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

FEIBA trebuie reconstituit exact înainte de administrare. Soluția trebuie utilizată imediat (deoarece medicamentul nu conține conservanți).

A se roti ușor, până la dizolvarea completă a pulberii. Se va asigura faptul că FEIBA s-a dizolvat complet; în caz contrar, mai puține unități FEIBA vor trece prin filtrul dispozitivului.

După reconstituire, soluția trebuie inspectată vizual pentru particule materiale sau modificări de culoare. Nu se vor utiliza soluțiile cu aspect turbure sau care prezintă depozite.

Nu se vor reutiliza recipientele deschise.

A nu se utiliza medicamentul dacă sistemul său de barieră sterilă a fost compromis, dacă ambalajul a fost deteriorat sau prezintă semne de deteriorare.

Pentru reconstituire, se utilizează numai apa pentru preparate injectabile și dispozitivul de reconstituire incluse în interiorul ambalajului. Dacă se utilizează alte dispozitive decât cele furnizate, se va asigura faptul că se folosește un filtru adecvat, cu o dimensiune a porilor de cel puțin 149 μm.

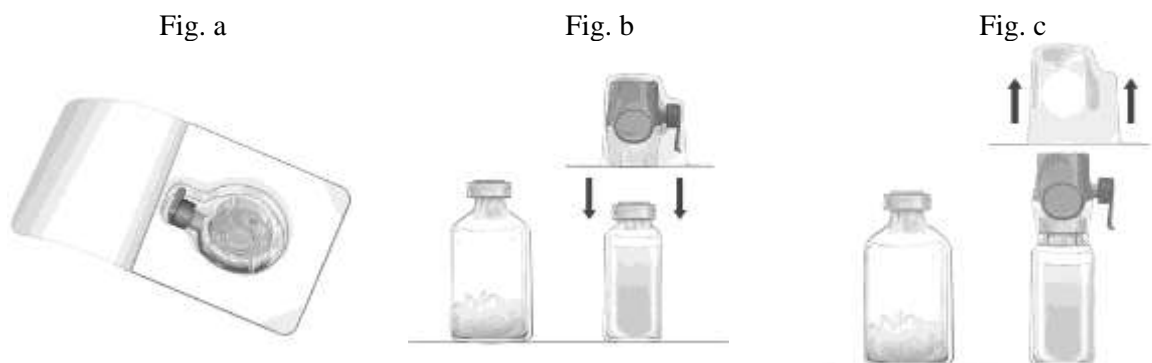
A nu se pune la frigider după reconstituire.

După reconstituirea completă a FEIBA, injectarea sau perfuzarea acestuia trebuie începută imediat și trebuie finalizată în decurs de trei ore de la reconstituire.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Reconstituirea pulberii pentru prepararea unei soluții perfuzabile ce va fi administrată cu BaxJect II Hi-Flow:

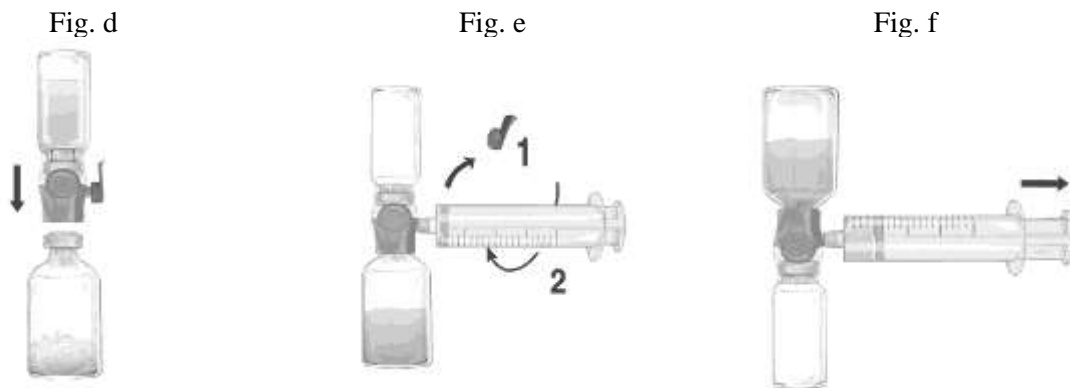
1. Se încălzește flaconul sigilat cu solvent (apă pentru preparate injectabile) până la temperatura camerei (15°C și 25°C), utilizând de exemplu o baie de apă, timp de câteva minute (maxim 37°C).
2. Se îndepărtează capacele protectoare ale flaconului cu pulbere și flaconului de solvent și se dezinfectează dopurile din cauciuc ale ambelor flacoane. Se așează flacoanele pe o suprafață plană.
3. Se deschide ambalajul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow desprinzând folia protectoare, fără a atinge conținutul ambalajului (Fig. a). Nu se scoate în acest moment sistemul de transfer din ambalaj.
4. Se întoarce ambalajul și se introduce pinul din plastic transparent prin dopul din cauciuc al flaconului cu solvent (Fig. b). Acum se îndepărtează ambalajul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow (Fig. c). Nu se îndepărtează capacul albastru de protecție al dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow.
5. Acum se rotește sistemul alcătuit din dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow și flaconul cu solvent, astfel încât flaconul cu solvent să se afle deasupra. Se apasă pinul violet al dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow prin dopul flaconului cu FEIBA. Solventul este tras în flaconul cu FEIBA prin intermediul vacuum-ului (Fig. d).
6. Se rotește cu grijă până când pulberea este dizolvată, dar fără a agita întregul sistem. Se va asigura faptul că FEIBA s-a dizolvat complet, deoarece substanța activă poate fi reținută în filtrul sistemului.



Perfuzare

- 1) Se îndepărtează capacul albastru de protecție al dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow. Se conectează strâns seringă la BAXJECT II Hi-Flow. A NU SE INTRODUCĂ AER ÎN SERINGĂ. (Fig. e). Pentru a asigura o conexiune strânsă între seringă și dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow este recomandată ferm utilizarea unei seringi tip luer lock (atunci când se montează, se rotește seringă în sens orar, până la poziția de oprire).
- 2) Se răstoarnă sistemul, astfel încât flaconul cu pulbere dizolvată să fie deasupra. Se extrage medicamentul dizolvat în seringă trăgând pistonul înapoi ÎNCET și se va asigura faptul că se păstrează o conexiune strânsă între dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow și seringă pe parcursul procesului de extragere (Fig. f).
- 3) Se deconectează seringă.

- 4) Dacă medicamentul formează o spumă în seringă, se așteaptă până când aceasta dispare. Soluția se administrează intravenos lent, prin intermediul setului de perfuzare inclus în ambalaj.



A nu se depăși o viteză de perfuzare de 10 U FEIBA/kg greutate corporală pe minut.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15394/2024/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024