

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FEIBA NF, 1000 j. (50 j./ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: Zespół czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII

Po rekonstytucji w 20 ml dołączonego do opakowania rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań) 1 ml zawiera około 50 j.* zespołu czynników krzepnięcia przeciw inhibitorowi czynnika VIII. Wielkość opakowania 1000 j. zawiera 1000 j. czynnika VIII z aktywnością omijającą inhibitor czynnika w 400-1200 mg białka ludzkiego osocza.

FEIBA NF zawiera także czynniki II, IX i X głównie w postaci nieaktywowanej oraz aktywowany czynnik VII; antygen koagulacyjny czynnika VIII (F VIII C:Ag) obecny jest w stężeniu do 0,1 jednostki na 1 jednostkę FEIBA. Czynniki układu kalikreina-kininy są obecne tylko w śladowych ilościach lub w ogóle nie występują.

*1 jednostka FEIBA powoduje skrócenie czasu kaolinowo-kefalinowego (aPTT – czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji) osocza z inhibitorem czynnika VIII do 50% wartości buforowej (próby ślepej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

FEIBA NF zawiera około 80 mg sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Produkt ma postać liofilizowanego proszku lub miałkiej substancji stałej o kolorze białym, białawym lub bładozielonym. Wartość pH roztworu po rekonstytucji wynosi między 6,8 i 7,6.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora czynnika VIII
- Leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B powikłaną obecnością inhibitora czynnika IX
- Leczenie i zapobieganie krwawieniom u osób niecierpiących na hemofilię, lecz posiadających nabyte inhibitory czynników VIII, IX i XI

Produkt leczniczy FEIBA NF jest także stosowany w połączeniu z koncentratem czynnika VIII podczas długotrwałego leczenia mającego na celu całkowite i trwałe wyeliminowanie inhibitora czynnika VIII.

W odosobnionych przypadkach zastosowano produkt leczniczy FEIBA NF u pacjentów z inhibitorem czynnika von Willebranda.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń krzepnięcia.

4.2.1 Dawkowanie

Dawkowanie oraz czas leczenia zależą od ciężkości zaburzenia, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Dawka, jak również częstość podawania powinny być zawsze uzależnione od skuteczności klinicznej w danym przypadku.

Ogólnie zaleca się dawkę 50-100 jednostek FEIBA NF na kg masy ciała (mc.), jednakże nie należy przekraczać jednorazowo dawki 100 j./kg mc. ani maksymalnej dawki dobowej 200 j./kg mc., chyba, że ciężkość krwawienia wymaga i uzasadnia użycie większych dawek. Patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie ze stosowaniem u dzieci w wieku poniżej 6 lat jest ograniczone; schemat dawkowania, taki sam jak dla dorosłych, należy dostosować do stanu klinicznego dziecka.

1) Krwotoki samoistne

Krwotoki do stawów, mięśni i tkanek miękkich

W przypadkach małych lub umiarkowanych krwawień zaleca się dawkę 50-75 j./kg mc. w 12 godzinnych odstępach.

Leczenie należy prowadzić do czasu uzyskania wyraźnych objawów poprawy klinicznej, takich jak ustąpienie bólu, zmniejszenie obrzęku lub uruchomienie stawu.

W przypadkach dużych krwotoków do mięśni i tkanek miękkich, takich jak krwotoki do przestrzeni zaotrzewnowej, zaleca się dawki 100 j./kg mc. w 12 godzinnych odstępach.

Krwotoki z błon śluzowych

Zaleca się dawkę 50 j./kg mc. co 6 godzin z równoczesną dokładną obserwacją pacjenta (obserwacja powierzchni krwawiącej, powtarzane oznaczenia hematokrytu u pacjenta). Jeżeli krwawienie nie ustaje, dawkę można zwiększyć do 100 j./kg mc., nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej 200 j./kg mc.).

Inne ciężkie krwotoki

W ciężkich krwotokach, takich jak krwawienie do centralnego układu nerwowego, zaleca się dawkę 100 j./kg mc. w 12 godzinnych odstępach. W indywidualnych przypadkach można podawać FEIBA NF w 6 godzinnych odstępach do czasu uzyskania wyraźnej poprawy klinicznej. (Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 200 j./kg mc.!).

2) Zabiegi chirurgiczne

Podawać 50-100 j./kg mc. w 6 godzinnych odstępach, zwracając uwagę, by nie przekroczyć maksymalnej dawki dobowej.

3) Profilaktyka

- Leczenie profilaktyczne krwawień u pacjentów z wysokim mianem inhibitora i częstymi krwawieniami, u których indukcja stanu tolerancji immunologicznej (ITI) nie powiodła się lub nie jest rozważana:
Zaleca się dawkę 70 – 100 j./kg mc., co drugi dzień. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie ustępuje, dawkę można zwiększyć do 100 j./kg mc. podawanych codziennie lub stopniowo ją zmniejszać.

- Leczenie profilaktyczne krwawień u pacjentów z wysokim mianem inhibitorów w trakcie indukcji stanu tolerancji immunologicznej (ITI):

FEIBA NF można podawać jednocześnie z koncentratami czynnika VIII, w dawkach 50-100 j./kg mc. dwa razy na dobę, aż miano inhibitora obniży się do <2 j.B.*

*1 jednostka Bethesda definiowana jest, jako ilość przeciwciała, które zmniejsza o 50% aktywność czynnika VIII w świeżym prawidłowym osoczu ludzkim po 2 godzinach inkubacji w 37°C.

4.2.2 Monitorowanie leczenia

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym FEIBA NF zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi, ponieważ wystarczająca ilość czynnościowo sprawnych płytek jest niezbędna do skuteczności produktu FEIBA NF.

Z uwagi na złożony mechanizm działania, nie jest dostępny żaden sposób bezpośredniego monitorowania substancji czynnych. Badania układu krzepnięcia takie jak: czas krzepnięcia krwi (WBCT), tromboelastogram (TEG, r- wskaźnik) i czas krzepnięcia kaolinowo-kefalinowy (aPTT) zwykle pokazują tylko niewielkie skrócenie i niekoniecznie odzwierciedlają poprawę kliniczną. Z tego powodu badania te mają bardzo ograniczoną wartość w monitorowaniu leczenia produktem leczniczym FEIBA NF. Patrz punkt 4.4.

4.2.3 Sposób podawania

Produkt leczniczy FEIBA NF musi być podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji dożylnej. Szybkość podawania powinna zapewniać komfort dla pacjenta i nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości 2 j./kg mc. na minutę.

4.3 Przeciwwskazania

W następujących sytuacjach nie wolno stosować produktu leczniczego FEIBA NF, jeżeli istnieje możliwość zastosowania innego leczenia:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Rozsiane wykrzepianie śródnacyniowe (DIC)
- Ostra zakrzepica lub zator (w tym zawał mięśnia sercowego).

Patrz punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

OSTRZEŻENIA

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

W trakcie leczenia za pomocą FEIBA NF występowały zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym rozsiane wykrzepianie śródnacyniowe (DIC), zakrzepica żylna, zatorowość płucna, zawał serca oraz udar.

Niektóre z tych zaburzeń wystąpiło po dawkach powyżej 200 j./kg/dobę lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka (w tym DIC, zaawansowaną chorobę miażdżycową, urazem zmiążdżeniowym lub posocznicą) predysponującymi do zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Jednoczesne stosowanie rekombinowanego czynnika VIIa może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-

zatorowych. U pacjentów z wrodzoną lub nabytą hemofilią należy zawsze brać pod uwagę możliwość występowania takich czynników ryzyka.

FEIBA NF powinna być stosowana ze szczególną ostrożnością u pacjentów z ryzykiem DIC, zakrzepicą tętniczą lub żylną. Patrz punkt 4.3.

W badaniach klinicznych produktu leczniczego FEIBA NF nie zgłaszano przypadków występowania mikroangiopatii zakrzepowej (ang. TMA, thrombotic microangiopathy,). Przypadki mikroangiopatii zakrzepowej zgłaszano w badaniu klinicznym emicizumabu, w którym pacjenci otrzymywali produkt leczniczy FEIBA NF jako część schematu leczenia krwawienia przełomowego (patrz: dyskusja kliniczna w Europejskim Publicznym Raporcie Oceniającym (EPAR) dotycząca emicizumabu; patrz również Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:809-818). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego FEIBA NF w krwawieniach przełomowych u pacjentów otrzymujących emicizumab. Należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, jeśli produkt leczniczy FEIBA NF musi być stosowany u pacjentów otrzymujących emicizumab w profilaktyce.

Jeżeli leczenie produktem leczniczym FEIBA NF jest uważane za konieczne u pacjentów otrzymujących emicizumab, pacjenci muszą być ściśle monitorowani przez lekarzy prowadzących.

W przypadku pojawienia się pierwszych oznak lub objawów zaburzeń zakrzepowo-zatorowych należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne.

Nie należy przekraczać jednorazowych dawek FEIBA NF wynoszących 100 j./kg mc. oraz dawek dobowych 200 j./kg mc. chyba że nasilenie krwawienia uzasadnia zastosowanie większej dawki. W przypadku stosowania w celu zatrzymania krwawienia, produkt powinien być podawany jedynie przez okres absolutnie niezbędny do osiągnięcia celu terapeutycznego.

Reakcje nadwrażliwości typu alergicznego

FEIBA NF może przyczyniać się do wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego, które obejmują pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, objawy ze strony przewodu pokarmowego, skurcze oskrzeli i niedociśnienie; reakcje te mogą być ciężkie i układowe (np. reakcja anafilaktyczna z pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym, skurcz oskrzeli i wstrząs krążeniowy). Zgłaszano również inne reakcje związane z infuzją, jak dreszcze, gorączkę i nadciśnienie.

W przypadku pojawienia się pierwszych oznak lub objawów związanych z infuzją/reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie FEIBA NF i rozpocząć odpowiednią opiekę medyczną.

W przypadku rozważania ponownego zastosowania FEIBA NF u pacjentów z rozpoznaną lub podejrzewaną nadwrażliwością na ten produkt lub którykolwiek z jego składników, należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści i ryzyko ponownej ekspozycji, biorąc pod uwagę informacje lub przypuszczenia odnośnie rodzaju nadwrażliwości u pacjenta (typu alergicznego lub niealergicznego) oraz potencjalne sposoby leczenia i (lub) terapii zapobiegawczej lub też alternatywne środki lecznicze.

Monitorowanie leczenia

Nie należy przekraczać jednorazowych dawek FEIBA NF wynoszących 100 j./kg mc. oraz dawek dobowych 200 j./kg mc. Pacjenci otrzymujący więcej niż 100 j./kg mc. muszą być monitorowani pod kątem wystąpienia DIC i(lub) ostrej choroby wieńcowej. Duże dawki FEIBA NF powinny być podawane jedynie przez okres niezbędny do zatrzymania krwawienia.

W przypadkach wystąpienia znaczących zmian ciśnienia krwi, szybkości tętna, zaburzeń oddychania, bólu w klatce piersiowej i kaszlu należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i zastosować odpowiednie zabiegi diagnostyczne i terapeutyczne. Wynikami laboratoryjnymi wskazującymi na DIC są: zmniejszenie zawartości fibrynogenu, obniżenie liczby płytek krwi oraz obecność produktów degradacji fibryny/fibrynogenu (FDP).

Hemofilia nabyta

Podczas podawania produktu leczniczego FEIBA NF, u pacjentów cierpiących na hemofilię powikłaną obecnością inhibitora lub u pacjentów z nabytymi inhibitorami czynników krzepnięcia, może wystąpić równocześnie skłonność do krwawień, jak i zwiększone ryzyko zakrzepicy.

Badania laboratoryjne i skuteczność kliniczna

Wyniki badań laboratoryjnych *in vitro* do oceny skuteczności leczenia, takie jak aPTT, czas krzepnięcia krwi i tromboelastogram (TEG) mogą nie odzwierciedlać poprawy klinicznej. Z tego powodu próby przywrócenia prawidłowych wartości tych parametrów poprzez podnoszenie dawki FEIBA NF mogą być zawodne i należy ich unikać ze względu na możliwość wystąpienia DIC spowodowanego przedawkowaniem.

Znaczenie liczby płytek krwi

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym FEIBA NF zaleca się oznaczenie liczby płytek krwi, ponieważ wystarczająca ilość czynnościowo sprawnych płytek jest niezbędna do skuteczności produktu FEIBA NF.

Środki zapobiegające przenoszeniu czynników zakaźnych

Standardowe działania w celu zapobiegania zakażeniom w związku ze stosowaniem produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych pobranych próbek bądź całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu produkcji w celu unieczynnienia / usunięcia wirusów. Pomimo to, w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowywanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Odnosi się to również do nieznanych lub niedawno wykrytych wirusów oraz innych patogenów.

Podjęmowane środki uznawane są za skuteczne wobec wirusów osłonkowych, takich jak wirus nabytego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), a także wirusów bezosłonkowych takich jak wirus zapalenia wątroby typu A (HAV). Podjęmowane środki mogą mieć ograniczoną wartość wobec wirusów bezosłonkowych, takich jak parwowirus B19. Zakażenie parwowirusem B19 może być poważne u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) i dla osób z niedoborem odporności lub zwiększoną erytropoezą (np. anemia hemolityczna).

U pacjentów otrzymujących regularnie lub w powtarzających się okresach produkty pochodzące z osocza ludzkiego, w tym produkt leczniczy FEIBA NF, zaleca się zastosowanie odpowiednich szczepień (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B).

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

W następujących sytuacjach zastosowanie FEIBA NF jest dopuszczalne jedynie, gdy spodziewany jest brak reakcji na leczenie odpowiednim koncentratem czynnika krzepnięcia np.: w sytuacji występowania wysokiego miana inhibitora i zagrażającego życiu krwotoku lub ryzyka krwawienia (np. pourazowego lub pooperacyjnego).

- Rozsiane wykrzepianie śródnacyniowe (DIC)
- Uszkodzenie wątroby: z uwagi na opóźnione usuwanie aktywnych czynników krzepnięcia u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby występuje zwiększone ryzyko DIC
- Choroba wieńcowa serca, ostra zakrzepica i (lub) zator.

Niedostateczna odpowiedź na czynnik z aktywnością omijającą inhibitor

Z uwagi na czynniki specyficzne dla danego pacjenta odpowiedź na zespół czynników z aktywnością omijającą inhibitor czynnika VIII może być różna i w zależności od przypadku krwawienia pacjenci, u których odpowiedź na jeden z czynników jest niedostateczna, mogą odpowiedzieć na inny czynnik.

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na jeden czynnik z aktywnością omijającą inhibitor, należy rozważyć użycie innego czynnika.

Reakcja anamnestyczna

Podawanie FEIBA NF pacjentom z inhibitorami może skutkować początkowo anamnestycznym wzrostem poziomów inhibitora. Pod wpływem dalszego podawania tego produktu leczniczego, poziom inhibitora może zmniejszać się z upływem czasu. Dane kliniczne i literaturowe wskazują, że skuteczność FEIBA NF nie ulega zmniejszeniu.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Po podaniu dużych dawek, przejściowy wzrost biernie przenoszonych przeciwciał przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B może skutkować fałszywie dodatnimi wynikami testów serologicznych.

Produkt leczniczy FEIBA NF zawiera izohemaglutyniny (anty-A i anty-B). Biernie przeniesienie przeciwciał przeciwko antygenom erytrocytów, np. A, B, D, może wpływać na niektóre testy serologiczne na obecność przeciwciał krwinek czerwonych, takie jak test antyglobulinowy (test Coombsa).

Dzieci i młodzież

Analiza przypadków oraz ograniczone dane z badań klinicznych sugerują, że produkt leczniczy FEIBA NF może być stosowany u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Stosowanie w profilaktyce

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące podawania FEIBA NF w celu profilaktyki krwawień u pacjentów z hemofilią.

Sód

FEIBA NF zawiera około 80 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań dotyczących leczenia skojarzonego lub sekwencyjnego z zastosowaniem FEIBA NF i rekombinowanego czynnika VIIa, produktów leczniczych hamujących fibrynolizę lub emicizumabu.

Należy rozważyć możliwość wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych w przypadku stosowania układowych produktów przeciwfibrynolitycznych takich jak kwas traneksamowy i kwas aminokapronowy w połączeniu z FEIBA NF. Dlatego produkty lecznicze hamujące fibrynolizę nie powinny być stosowane przez około 6 do 12 godzin po podaniu FEIBA NF.

W odniesieniu do dostępnych danych z badań *in vitro* i obserwacji klinicznych, w przypadkach jednoczesnego stosowania czynnika rekombinowanego VIIa, może wystąpić potencjalna interakcja lekowa (potencjalnie powodująca działania niepożądane, takie jak incydent zakrzepowo-zatorowy).

Doświadczenie kliniczne z badania klinicznego emicizumabu sugeruje, że mogą występować potencjalne interakcje z emicizumabem, gdy produkt leczniczy FEIBA NF był stosowany jako część schematu leczenia krwawienia przełomowego (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania FEIBA NF w czasie ciąży i karmienia piersią nie zostało ustalone. Przed przepisaniem FEIBA NF, lekarz powinien dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści zastosowania produktu u konkretnej pacjentki.

Okres ciąży i porodu charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem zakrzepów, a wiele powikłań ciąży związanych jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC).

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu FEIBA NF na reprodukcję u zwierząt oraz nie został ustalony wpływ FEIBA NF na płodność w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Informacje dotyczące zakażenia parwowirusem B19, patrz punkt 4.4.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie stwierdzono żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawione w tym punkcie były zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego FEIBA NF, jak również z badań klinicznych. Dwa z nich dotyczyły zastosowania FEIBA NF w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych z hemofilią A lub B oraz obecnością inhibitora czynnika VIII lub IX. Do jednego z tych badań byli włączeni również pacjenci z hemofilią nabytą oraz inhibitorem czynnika VIII (2 z 49 pacjentów). Ponadto podano działania niepożądane z badania porównującego leczenie profilaktyczne z leczeniem na żądanie oraz z badania określającego tolerancję i bezpieczeństwo stosowania produktu FEIBA rekonstruowanego w normalnej lub o 50% zmniejszonej objętości oraz przy zwiększonej szybkości podawania u pacjentów z hemofilią A lub B z inhibitorami.

Częstość oceniano zgodnie z następującą konwencją:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC, ang. System organ class)	Preferowana terminologia MedDRA	Częstość
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe (DIC)	Nieznana
	Wzrost miana inhibitora (anamnestyczna odpowiedź)* ^a	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^c	Często
	Pokrzywka	Nieznana
	Reakcja anafilaktyczna	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Parestezje	Nieznana
	Niedoczulica	Nieznana
	Udar zakrzepowy	Nieznana
	Udar zatorowy	Nieznana
	Ból głowy ^c	Często
	Senność*	Nieznana
	Zawroty głowy ^b	Często
Zaburzenia serca	Zaburzone odczuwanie bodźców smakowych*	Nieznana
	Zawał serca	Nieznana
Zaburzenia naczyń	Częstoskurcz	Nieznana
	Zakrzepica	Nieznana
	Zakrzepica żylna	Nieznana
	Zakrzepica tętnicza	Nieznana

Działania niepożądane		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC, ang. System organ class)	Preferowana terminologia MedDRA	Częstość
	Zatorowość (powikłania zakrzepowo-zatorowe) Niedociśnienie Nadciśnienie Nagłe zacierwienie	Nieznana Często Nieznana Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna Skurcz oskrzeli Świszczący oddech Kaszel Duszność	Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Nudności	Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Uczucie drętwienia twarzy Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Świąd Wysypka	Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (zaburzenia w trakcie podawania)	Ból w miejscu wstrzyknięcia Złe samopoczucie Uczucie gorąca Dreszcze Gorączka Ból w klatce piersiowej Dyskomfort w klatce piersiowej	Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana Nieznana
Badania diagnostyczne	Spadek ciśnienia krwi Dodatni wynik przeciwciał przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B Podwyższone stężenie D-dimerów fibryny ^d	Nieznana Często Często

* precyzyjne określenie częstości tych działań niepożądanych nie jest możliwe na podstawie dostępnych danych

^a Wzrost miana inhibitora (odpowiedź anamnetyczna) [termin niepodany przez MedDRA] jest to wzrost miana wcześniej istniejącego inhibitora, pojawiający się po podaniu FEIBA NF. Patrz punkt 4.4.

^b Działania niepożądane zgłaszane w badaniach oryginalnych i dotyczących profilaktyki. Podana częstość pochodzi jedynie z badania dotyczącego profilaktyki.

^c Działania niepożądane zgłaszane w badaniu dotyczącym profilaktyki. Podana częstość pochodzi z badania dotyczącego profilaktyki.

^d Działania niepożądane zgłaszane w badaniu dotyczącym profilaktyki i w badaniu dotyczącym tolerancji i bezpieczeństwa stosowania produktu rekonstruowanego w normalnej lub o 50% zmniejszonej objętości oraz przy zwiększonej szybkości podawania.

Działania klasy

Inne objawy reakcji nadwrażliwości po podaniu produktów leczniczych pochodzących z osocza ludzkiego obejmują śpiączkę oraz niepokój.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Niektóre z odnotowanych przypadków zaburzeń zakrzepowo-zatorowych występowały po dawkach powyżej 200 j./kg mc. W przypadku pojawienia się oznak lub objawów zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, należy natychmiast przerwać podawanie produktu i wdrożyć odpowiednie środki diagnostyczne i terapeutyczne. Patrz punkt 4.4.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: aktywowany zespół protrombiny przeciw przeciwciałom czynnika VIII; kod ATC B02BD03

Chociaż produkt leczniczy FEIBA NF został wytworzony na początku lat 70. i aktywność omijająca inhibitor czynnika VIII została wykazana zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo*, to sposób działania tego produktu leczniczego jest nadal przedmiotem naukowych debat. Tym niemniej, ostatnie dane naukowe wskazują, że farmakodynamiczne właściwości i sposób działania FEIBA NF związane są z czynnikami zespołu protrombiny, protrombiną - zymogenem (czynnik II - FII) i aktywowanym czynnikiem X (FXa).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ponieważ FEIBA NF jest produktem leczniczym złożonym z różnych czynników krzepnięcia, przy czym każdy z indywidualnych składników ma inny okres półtrwania, niemożliwe jest jednoznaczne określenie właściwości farmakokinetycznych produktu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o badania ostrej toksyczności u myszy z uszkodzonym genem czynnika VIII oraz u zdrowych myszy i szczurów, z wykorzystaniem dawek przekraczających maksymalną dawkę dobową u ludzi (tj. >200 j./kg mc.), można sądzić, że działania uboczne stosowania FEIBA NF są wynikiem głównie nadkrzepliwości wywołanej przez farmakologiczne właściwości produktu leczniczego.

Badanie toksyczności po podaniu wielokrotnym jest niemożliwe do przeprowadzenia na zwierzętach z powodu interferencji z powstającymi przeciwciałami przeciw heterologicznym białkom.

Ponieważ ludzkie czynniki krzepnięcia nie są uznawane za, rakotwórcze lub genotoksyczne przeprowadzanie badań doświadczalnych zwłaszcza na zwierzętach, uznano za niepotrzebne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek: Sodu chlorek
 Sodu cytrynian

Rozpuszczalnik: Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie przeprowadzono badań zgodności z produktem leczniczym i dlatego nie wolno mieszać FEIBA NF z innymi produktami leczniczymi lub rozpuszczalnikami. Zaleca się, aby przed i po podaniu produktu leczniczego FEIBA NF wejście dożylnie przepłukać odpowiednim roztworem np. izotonicznym roztworem sodu chlorku.

Czynniki krzepnięcia pochodzące z ludzkiego osocza mogą ulegać adsorpcji na wewnętrznych powierzchniach niektórych typów przyrządów do wstrzykiwań lub wlewów. Wystąpienie takiego zjawiska może skutkować niepowodzeniem terapii.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Badania stabilności wskazują, że produkt po rekonstytucji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze od 20°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy użyć natychmiast po rekonstytucji. Jeżeli gotowy do użycia roztwór nie zostanie podany bezpośrednio po sporządzeniu, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Gotowy do użycia roztwór nie musi być przechowywany w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać produkt leczniczy w opakowaniu oryginalnym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek i rozpuszczalnik FEIBA NF są dostępne w fiolkach (fiolka z proszkiem: ze szkła typu II, fiolka z rozpuszczalnikiem ze szkła typu I), zamkniętych korkami z gumy butylowej.

Opakowanie 1000 j. zawiera również:

1 fiolkę z 1000 j. FEIBA NF
1 fiolkę z 20 ml wody do wstrzykiwań
1 strzykawkę jednorazowego użytku
1 igłę do wstrzykiwań
1 igłę z filtrem
1 igłę dwustronną
1 igłę z odpowietrznikiem
1 igłę motylkową (zestaw infuzyjny z igłą motylkową)

lub

1 fiolkę z 1000 j. FEIBA NF
1 fiolkę z 20 ml wody do wstrzykiwań
1 BAXJECT II Hi-Flow – bezigłowy przyrząd przenoszący, służący do przenoszenia do strzykawki i mieszania leków zawartych w dwóch fiolkach
1 strzykawkę jednorazowego użytku
1 igłę do wstrzykiwań
1 igłę motylkową (zestaw infuzyjny z igłą motylkową)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do przygotowania roztworu FEIBA NF stosować wyłącznie dołączoną wodę do wstrzykiwań i zestaw do sporządzania roztworu. Przestrzegać zasad aseptyki w trakcie całej procedury.

Produkt leczniczy FEIBA NF należy rekonstruować bezpośrednio przed podaniem. Roztwór należy użyć natychmiast (roztwór nie zawiera środków konserwujących).

Delikatnie mieszać ruchem obrotowym aż do całkowitego rozpuszczenia produktu. Należy upewnić się, czy produkt FEIBA NF uległ całkowitemu rozpuszczeniu, w przeciwnym razie przez filtr przyrządu przejdzie mniej jednostek FEIBA.

Po rekonstrukcji i przed podaniem roztwór należy ocenić pod kątem obecności nierozpuszczalnych cząstek lub zmiany barwy. Nie należy stosować roztworu, który jest mętny lub ma osad.

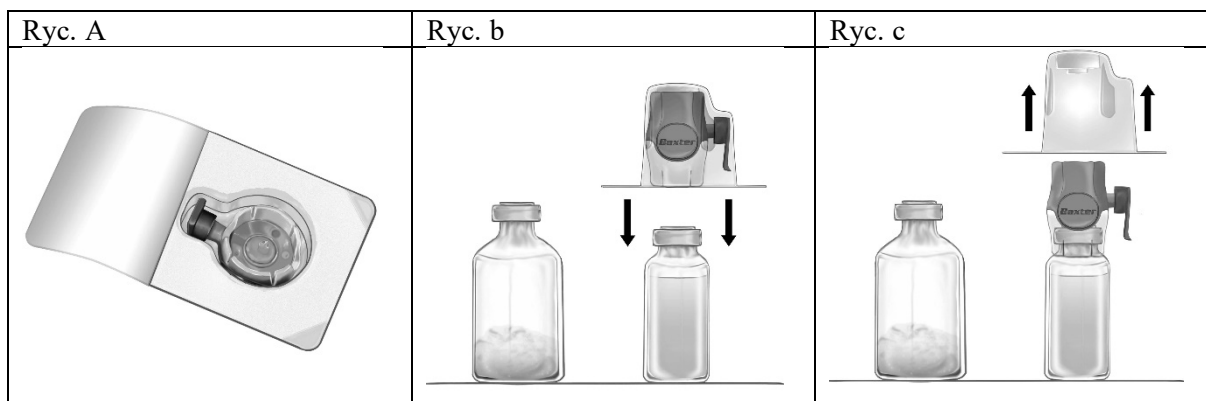
Nie stosować, jeśli bezigłowy przyrząd przenoszący lub igła dwustronna, system utrzymujący ich jałowość lub ich opakowanie jest uszkodzone lub popsute.

Jeżeli stosuje się inny zestaw do sporządzenia i podawania niż załączony w opakowaniu FEIBA NF, należy upewnić się, że użyto właściwego filtra o wielkości porów co najmniej 149 µm.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

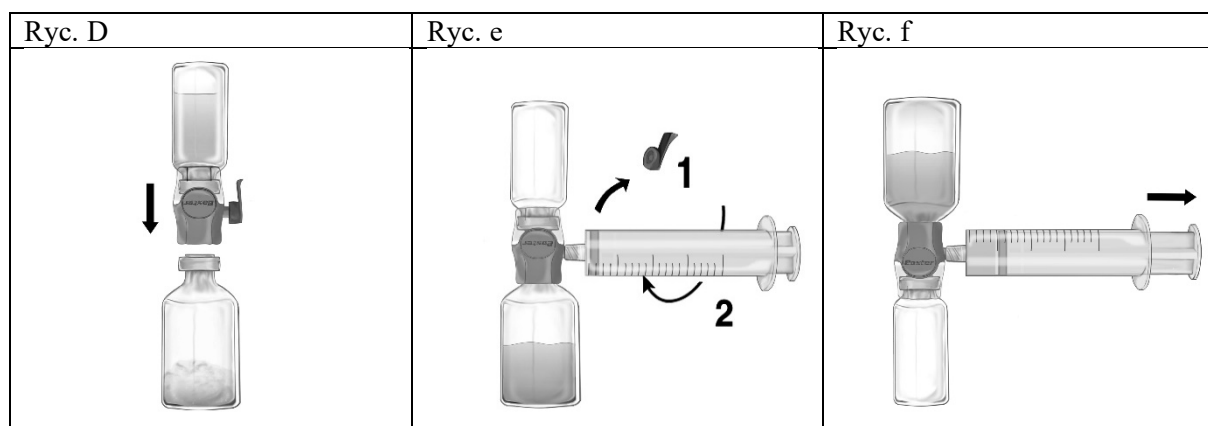
Sporządzanie roztworu do wstrzykiwań za pomocą BAXJECT II Hi-Flow:

1. Ogrzać fiolkę z rozpuszczalnikiem (jałową wodą do wstrzykiwań) do temperatury 15°C – 25°C, jeśli to konieczne, np. używając do ogrzania łaźni wodnej przez kilka minut (max. 37°C).
2. Usunąć kapsle ochronne z fiolek z proszkiem FEIBA NF i rozpuszczalnikiem i odkazić gumowe korki obu fiolek. Umieścić fiołki na płaskiej powierzchni.
3. Otworzyć opakowanie przyrządu BAXJECT II Hi-Flow przez oderwanie papierowego wieczka, nie dotykając wnętrza (Ryc. a). Nie wyjmować urządzenia z opakowania.
4. Obrócić opakowanie do góry dnem i przebić przezroczyste plastikowe ostrze przez korek fiołki rozpuszczalnika (Ryc. b). Chwytając opakowanie za krawędzie, zdjąć je z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow (Ryc. c). Nie usuwać niebieskiej zatyczki z przyrządu BAXJECT II Hi-Flow.
5. BAXJECT II Hi-Flow połączony z fiolką z rozpuszczalnikiem odwrócić tak, aby fiołka z rozpuszczalnikiem znajdowała się nad przyrządem. Przebić fioletowe plastikowe ostrze przez korek fiołki z proszkiem FEIBA NF. Pod wpływem próżni rozpuszczalnik zostanie wessany do fiołki z proszkiem FEIBA NF (Ryc. d).
6. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym, ale bez wstrząsania, aż do całkowitego rozpuszczenia produktu. Należy upewnić się, czy FEIBA NF uległ całkowitemu rozpuszczeniu – w przeciwnym razie substancja czynna nie przejdzie przez filtr przyrządu.



Instrukcja dotycząca wstrzykiwania/infuzji:

1. Usunąć niebieską zatyczkę z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow. Ściśle połączyć strzykawkę z BAXJECT II Hi-Flow (NIE NABIERAĆ POWIETRZA DO STRZYKAWKI). W celu zapewnienia szczelnego połączenia pomiędzy strzykawką a urządzeniem BAXJECT II Hi-Flow szczególnie zaleca się stosowanie strzykawki z końcówką typu luer (mocując strzykawkę należy ją obrócić w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara aż do momentu zatrzymania) (Ryc. e).
2. Odwrócić układ, tak aby roztwór znajdował się na górze. Pobrać roztwór do strzykawki, cofając POWOLI tłok i upewniając się, że połączenie pomiędzy strzykawką a urządzeniem BAXJECT II Hi-Flow jest szczelne a strzykawka umocowana przez cały czas pobierania roztworu (Ryc. f).
3. Odłączyć strzykawkę.
4. Jeśli w strzykawce pojawi się spieniony roztwór, należy odczekać do czasu zniknięcia piany. Roztwór powoli podawać dożylnie używając zestawu infuzyjnego (lub igły do wstrzykiwań jednorazowego użytku). Do kontrolowania szybkości podawania może być stosowana pompa strzykawkowa.



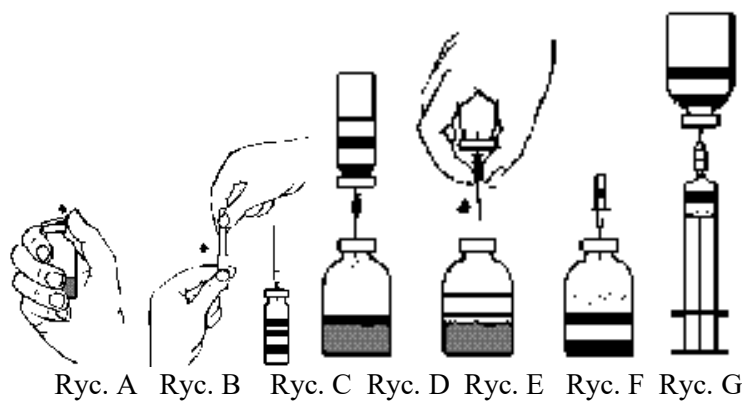
Nie należy przekraczać szybkości 2 jednostek FEIBA na kg mc. na minutę.

Sporządzanie roztworu do wstrzykiwań za pomocą igły dwustronnej:

1. Ogrzać zamkniętą fiolkę zawierającą rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań) do temperatury 15°C – 25°C, jeśli to konieczne, np. używając do ogrzania, łaźni wodnej przez kilka minut (max. 37°C).
2. Usunąć kapsle ochronne z fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem (Ryc. A) i odkazić gumowe korki obu fiolek.
3. Przekręcając i ciągnąc usunąć osłonkę z jednego końca załączonej igły dwustronnej (Ryc. B). Wbić odsłoniętą igłę w korek gumowy fiolek z rozpuszczalnikiem (Ryc. C).
4. Zdjąć osłonkę z drugiego końca igły dwustronnej zwracając uwagę by nie dotknąć części odsłoniętej.
5. Odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem do góry dnem nad fiolką z proszkiem i wbić wolny koniec igły dwustronnej w gumowy korek fiolek (Ryc. D). Rozpuszczalnik zostanie wessany do fiolek z proszkiem na zasadzie próżni.
6. Rozłączyć obie fiolki wyciągając igłę z fiolek z proszkiem (Ryc. E). Wstrząsać lub obracać delikatnie fiolką proszku, aby przyspieszyć rozpuszczanie proszku.
7. Po zakończeniu procesu rozpuszczania wbić igłę z odpowietrznikiem (Ryc. F). Powstała piana opadnie. Usunąć igłę z odpowietrznikiem.

Instrukcja dotycząca wstrzykiwania/infuzji:

1. Zdjąć osłonkę z załączonej igły z filtrem przekręcając ją i nasadzić igłę na sterylną strzykawkę jednorazową. Pobrać roztwór do strzykawki (Ryc. G).
2. Odłączyć igłę z filtrem od strzykawki i po założeniu dołączonego zestawu infuzyjnego z igłą motylkową (lub igły do wstrzykiwań jednorazowego użytku) wstrzyknąć roztwór powoli dożylnie. Do kontrolowania szybkości podawania może być stosowana pompa strzykawkowa.



Ryc. A Ryc. B Ryc. C Ryc. D Ryc. E Ryc. F Ryc. G

Nie należy przekraczać szybkości 2 jednostek FEIBA na kg mc. na minutę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/6694

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 1996 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 lipca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO