

**ЛИСТОК-ВКЛАДИШ:
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧА
ФЕЙБА 50 Од/мл**

Порошок для розчину для інфузій

Діюча речовина: Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity;

(білок плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII)

Уважно прочитайте весь цей листок перед застосуванням препарату, так як він містить важливу інформацію для Вас.

- Зберігайте листок-вкладиш. Вам може знадобитись прочитати його знов.
- Якщо у Вас виникли запитання, будь-ласка зверніться до вашого лікаря або фармацевта.
- Цей препарат був виписаний тільки для Вас. Не передавайте його іншим. Він може нанести їм шкоду, навіть якщо симптоми співпадають в Ваших.
- Якщо у Вас виникли будь-які побічні реакції, повідомте про це вашого лікаря або фармацевта. Це стосується будь-якої реакції, навіть якщо вони не вказані в цьому листку.

В цьому листку:

1. Що таке ФЕЙБА 50 Од/мл та для чого його застосовують?
2. Що Вам необхідно знати перед застосуванням ФЕЙБА 50 Од/мл?
3. Як застосовувати ФЕЙБА 50 Од/мл?
4. Можливі побічні реакції.
5. Як зберігати ФЕЙБА 50 Од/мл?
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке ФЕЙБА 50 Од/мл та для чого його застосовують?

ФЕЙБА - це препарат вироблений з білка плазми людини, що забезпечує гемостаз навіть якщо власні фактори коагуляції мають знижений рівень або відсутні взагалі.

ФЕЙБА застосовується для лікування у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами до фактора VIII;

ФЕЙБА застосовується для лікування кровотеч у пацієнтів з гемофілією В за відсутності іншого специфічного лікування;

ФЕЙБА застосовується для профілактики кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А, які пережили значну кровотечу або мають високий ризик значної кровотечі.

ФЕЙБА застосовується для лікування кровотеч у пацієнтів, не хворих на гемофілію з набутими інгібіторами до фактора VIII;

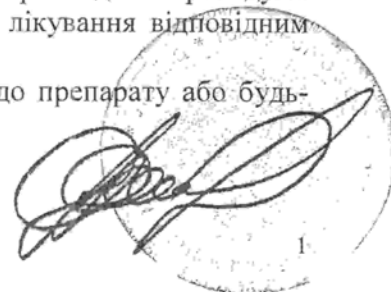
2. Що Вам необхідно знати перед застосуванням ФЕЙБА 50 Од/мл?

Будь-ласка повідомте Вашого лікаря про наявність відомих вам алергій в анамнезі. Будь-ласка повідомте Вашого лікаря якщо Ви перебуваєте на дієті зі зниженим вмістом натрію.

Не застосовуйте ФЕЙБА

Препарат ФЕЙБА можна використовувати у таких ситуаціях, наприклад - через дуже високий титр інгібітора – може очікуватись відсутність реакції на лікування відповідним фактором коагуляції.

- Якщо у Вас спостерігається алергія (підвищена чутливість) до препарату або будь-яких компонентів ФЕЙБА;



- Якщо у Вас спостерігається синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром - небезпечний для життя стан в якому відбувається надмірне згортання крові з вираженим утворенням тромбів в кровеносних судинах. Це потім призводить до споживання факторів згортання у всьому організмі.)
- У випадку інфаркту міокарда, гострого тромбозу та/або емболії: ФЕЙБА не слід застосовувати у загрозованих для життя станах кровотечі.

Особливості застосування та заходи безпеки

Зверніться до Вашого лікаря перед застосуванням ФЕЙБА, так як можуть виникнути реакції підвищеної чутливості, як у випадку застосування всіх внутрішньовенних продуктів плазми. Для розпізнавання алергічних реакцій якнайшвидше Ви маєте бути ознайомлені з потенційними симптомами реакцій підвищеної чутливості, такими як:

- Еритема (почервоніння шкіри)
- Шкірний висип
- Поява кропивниці
- Свербіж по тілку
- набряк губ та язика
- Затруднене дихання/диспное
- Відчуття зжимання в грудях
- Загальне нездужання
- Запаморочення
- Зниження кров'яного тиску

Інші симптоми реакцій підвищеної чутливості на продукти отримані з плазми включають млявість та відчуття тривоги.

Якщо Ви помітили один або більше з цих симптомів, припиніть інфузії негайно та зверніться до Вашого лікаря. Згадані вище симптоми можуть бути ранніми проявами анафілактичного шоку. Гострі симптоми вимагають негайного лікування.

Ваш лікар може знову застосовувати ФЕЙБА у пацієнтів з підозрою підвищеною чутливістю до продукту або до будь-якого його компоненту п'ячля ретельного зваження очікуваної користі та ризику та/або при очікуванні відсутності реакцій на профілактичне лікування або альтернативні терапевтичні препарати.

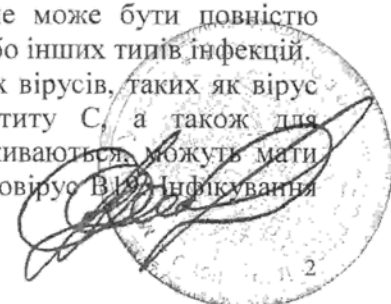
- Якщо у Вас спостерігаються значні зміни тиску, рівня пульсу, утруднення дихання, кашель, біль у грудях, припиніть інфузій негайно та зверніться до Вашого лікаря. Ваш лікар розпочне необхідну діагностику та терапевтичні заходи.
- У пацієнтів із інгібіторною гемофілією або набутими інгібіторами до факторів коагуляції.

Під час лікування ФЕЙБА у таких пацієнтів може спостерігатися тенденція до підвищення ризику кровотечі та тромбозу одночасно.

Тромботичні та тромбоемболічні випадки, включно з ДВЗ, венозним тромбозом, легеневою емболією, інфарктом міокарда, інсультом виникали під час лікування ФЕЙБА. Одночасне застосування рекомбінантного фактору VIIa найбільш вигодоно збільшує ризик розвитку тромбоемболічних випадків. Деякі з них виникали при лікуванні великими дозами ФЕЙБА.

Коли препарати вироблені із крові або плазми людини, необхідно дотримуватися певних заходів для уникнення передачі інфекцій пацієнту. Ці заходи включають обережний підбір донорів крові та плазми для забезпечення виключення ризику передачі інфекцій, та аналіз кожного зразку донорської крові та плазми на ознаки наявності вірусів/інфекцій. Виробники цих препаратів також включають кроки обробки крові та плазми для інактивації або видалення вірусів. Не дивлячись на ці заходи, коли препарати, які виробляються з крові або плазми людини застосовуються, вигодоно збільшує ризик передачі інфекцій не може бути повністю виключена. Це також стосується невідомих та невиявлених вірусів або інших типів інфекцій.

Заходи, що вживаються, вважаються ефективними для оболонкових вірусів, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В і вірус гепатиту С, а також для необолонкових вірусів, таких як вірус гепатиту А. Заходи, що вживаються, можуть мати обмежену ефективність щодо необолонкових вірусів, таких як парвовірус В19. Інфікування



парвовірусом В19 може бути серйозним для вагітних (інфікування плода) і пацієнтів з імунodefіцитом або підвищеним еритропоезом (наприклад з гемолітичною анемією).

Ваш лікар може запропонувати розглянути питання проведення вакцинації (від гепатиту А і В) пацієнтам, яким регулярно/повторно застосовують препарати отриманого з плазми крові людини фактора VIII.

Після застосування високої дози ФЕЙБА пасивне збільшення передачі антитіл гепатиту В може викликати помилкову інтерпретацію позитивного результату серологічного аналізу.

Настійно рекомендується записувати назву і номер серії препарату щоразу при введенні пацієнту препарату ФЕЙБА з метою встановлення зв'язку між пацієнтом і серією препарату.

Взаємодія ФЕЙБА з іншими лікарськими засобами

Будь-ласка зверніться до Вашого лікаря або фармацевта якщо ви приймаєте або нещодавно приймали інші лікарські засоби, включно з безрецептурними препаратами.

Адекватні та добре контрольовані дослідження комбінованого або послідовного застосування препарату ФЕЙБА і рекомбінантного фактора VIIa або антифібринолітиків не проводилися. Слід враховувати можливість розвитку тромботичних ускладнень у разі застосування системних антифібринолітиків, таких як транексамінова кислота і амінокапронова кислота, під час лікування препаратом ФЕЙБА. Тому антифібринолітики не слід застосовувати протягом приблизно 6-12 годин після застосування препарату ФЕЙБА.

У разі супутнього застосування препарату з рекомбінантним фактором VIIa (rFVIIa) потенційну лікарську взаємодію, що викликає тромбоемболічні випадки виключити не можна з огляду на наявні *in vitro* дані та дані клінічних спостережень.

Як з усіма препаратами коагуляції крові, ефективність і переносимість цього препарату може знизитися при змішуванні з іншими медичними препаратами. Рекомендується промити пристрій загального венозного доступу відповідним розчином, наприклад ізотонічним сольовим розчином, до і після введення препарату ФЕЙБА.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Ваш лікар визначить можливість застосування ФЕЙБА під час вагітності та годування груддю.

ФЕЙБА має призначатися під ретельним контролем лікаря та тільки при абсолютній необхідності беручи до уваги підвищений ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень під час вагітності

Див. розділ Особливості застосування та заходи безпеки щодо детальної інформації про парвовірус В19.

Керуванні автотранспортом або іншими механізмами

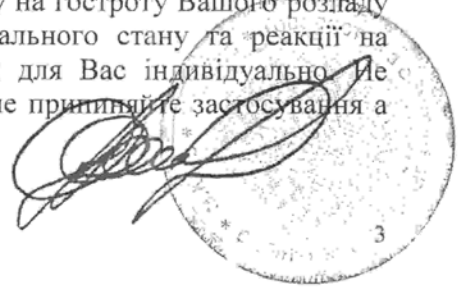
ФЕЙБА не має жодного впливу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Важлива інформація про деякі компоненти ФЕЙБА

ФЕЙБА 50 Од/мл містить приблизно 4 мг натрію (розрахованого) на мл; це становить приблизно 40 мг натрію на 500 Од, 80 мг натрію на 1000 Од. та 200 мг натрію для 2500 Од. ФЕЙБА. Це необхідно брати до уваги пацієнтам, що дотримуються дієти зі зниженим вмістом натрію.

3. Як застосовувати ФЕЙБА 50 Од/мл?

Порошок ФЕЙБА необхідно розчинити і вводити внутрішньовенно. Завжди застосовуйте ФЕЙБА так як Вам призначим лікар. Ви маєте порадитися з лікарем або фармацевтом якщо ви невпевнені щодо будь чого у Вашому призначенні. З огляду на гостроту Вашого розпаду коагуляції, розміщення та обсягів кровотечі та Вашого загального стану та реакції на лікування Ваш лікар визначив дозу та інтервали дозування для Вас індивідуально. Не змінюйте дозування, яке було призначене Вашим лікарем та не припиняйте застосування а



власний розсуд. Зверніться до Вашого лікаря або фармацевта, якщо у Вас виникло відчуття, що ефект ФЕЙБА надто сильний або надто слабкий.

Обов'язково зігрійте препарат до кімнатної температури або температури тіла перед застосуванням.

ФЕЙБА потрібно розчинити безпосередньо перед введенням. Розчин потрібно використати негайно (препарат не містить жодних консервантів).

Обережно перемішуйте, поки весь препарат не розчиниться. Переконайтеся, що лікарський засіб повністю розчинився, інакше через фільтр пристрою пройде менше одиниць препарату ФЕЙБА.

Після розчинення приготовлений розчин необхідно візуально перевірити на наявність частинок і знебарвлення, перш ніж розпочинати введення. Не використовувати розчини, які є каламутними або містять осад.

Не використовувати повторно відкриті контейнери.

Для розчинення використовують лише воду для ін'єкцій і пристрій для розчинення, що знаходиться в упаковці. У разі використання іншого пристрою потрібно використовувати фільтр з розміром пор не менше 149 мкм.

Не використовувати препарат, якщо його стерильна захисна система або пакування пошкоджені чи наявні ознаки псування.

Будь-який невикористаний препарат або відходи знищити відповідно до місцевих правил.

Розчинення порошку для приготування розчину для ін'єкцій за допомогою БАКСДЖЕКТ II

Розчинення

1. Нагрівають закритий флакон з розчинником (водою для ін'єкцій) до кімнатної температури (від 15 до 25 °C), наприклад, за допомогою водяної бані протягом кількох хвилин (не більше 37 °C), якщо це необхідно.
2. Знімають захисні ковпачки з флакона з порошком і флакона з розчинником та дезінфікують гумові пробки обох флаконів. Ставлять флакони на рівну поверхню.
3. Відкривають упаковку БАКСДЖЕКТ II, для чого зривають захисну плівку, не торкаючись вмісту упаковки (рис. а). Не виймайте пристосування для введення з упаковки.
4. Перевертають упаковку догори дном і вставляють прозоре пластикове вістря крізь пробку у флакон з розчинником (рис. б). Тепер знімають упаковку з БАКСДЖЕКТ II (рис. в). Не знімайте синю захисну кришку з БАКСДЖЕКТ II.
5. Коли БАКСДЖЕКТ II приєднаний до флакона з розчинником, перевертають їх так, щоб флакон з розчинником знаходився зверху. Натискають на пурпурне вістря БАКСДЖЕКТ II крізь флакон з препаратом ФЕЙБА. Вакуум у флаконі з препаратом ФЕЙБА затягне розчинник всередину (рис. г).
6. Обережно покручують, однак не трясуть систему, поки порошок не розчиниться. Перевіряють, щоб препарат повністю розчинився, інакше активний матеріал не пройде крізь фільтр.

Рис. а

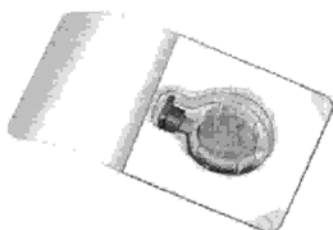
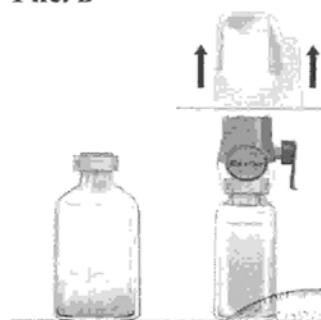


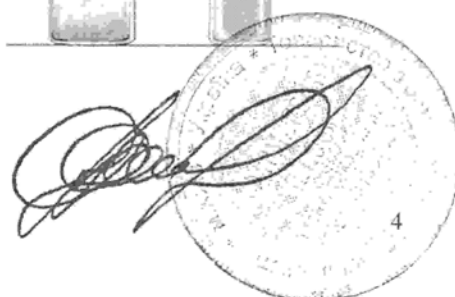
Рис. б



Рис. в



Інфузія



1. Знімають синю захисну кришку з БАКСДЖЕКТ II. Щільно приєднують шприц до БАКСДЖЕКТ II. **НЕ ВТЯГУЙТЕ ПОВІТРЯ У ШПРИЦ** (рис. г). Аби забезпечити щільне з'єднання між шприцом і БАКСДЖЕКТ II, рекомендується використовувати шприц з наконечником Люера (повертають шприц за годинниковою стрілкою до упору).
2. Перевертають систему так, щоб розчинений препарат знаходився зверху. Втягують розчинений препарат у шприц, для чого **ПОВІЛЬНО** тягнуть плунжер назад та перевіряють, щоб під час всього процесу втягування зберігалось щільне з'єднання між БАКСДЖЕКТ II і шприцом (рис. д).
3. Від'єднують шприц.
4. У разі утворення піни препарату в шприці слід дочекатися зникнення піни. Повільно вводять розчин внутрішньовенно за допомогою комплекту для інфузії, що додається (або одноразової голки).

Рис. г

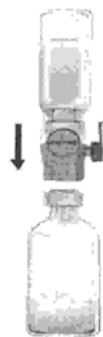


Рис. г

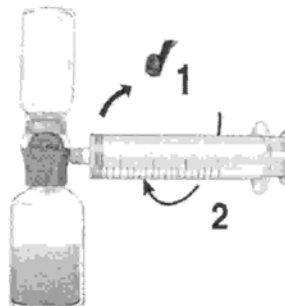
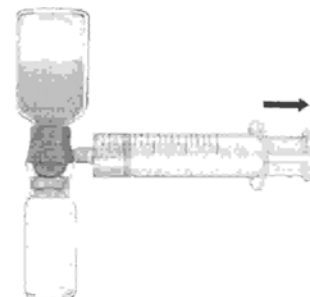


Рис. д



Не перевищуйте швидкість введення 2 Од. ФЕЙБА/кг маси тіла на хвилину.

Якщо Ви використали більше ФЕЙБА ніж призначено:

Негайно повідомте Вашого лікаря. Передозування ФЕЙБА спричиняє ризик побічних реакцій, таких тромбоемболічних ускладнень (включаючи ДВЗ-синдром, інфаркт міокарда, венозний тромбоз і емболію легеневої артерії) може збільшуватися при застосуванні високих доз препарату ФЕЙБА. Деякі з представлених явищ спостерігалися при застосуванні препарату в дозах вище 200 Од./кг маси тіла або у пацієнтів з іншими факторами ризику розвитку тромбоемболічних явищ. У разі, якщо спостерігаються симптоми тромботичних і тромбоемболічних явищ, введення препарату слід негайно припинити та розпочати відповідні діагностичні і терапевтичні заходи.

4. Можливі побічні реакції.

Як всі лікарські засоби, ФЕЙБА може спричинити побічні реакції, хоча вони не завжди мають прояв.

Часті побічні реакції (вважають від 1 до 10 людей)

Підвищення чутливості, головний біль, запаморочення, гіпотензія, висип, позитивні антитіла до поверхневого антигену гепатиту.

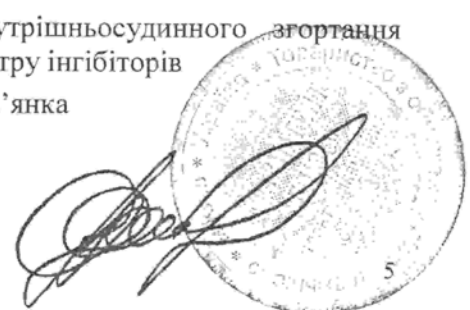
Побічні реакції з невідомою частотою (частота не може бути визначена на основі існуючих даних)

Розлади кровоносної і лімфатичної систем

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром), Підвищення титру інгібіторів

Розлади імунної системи

Анафілактична реакція, Кропив'янка



Розлади нервової системи	Гіпестезія (відчуття скутості кінцівок), Парестезія (аномальна або знижена чутливість), Інсульт (тромботичний інсульт, емболічний інсульт), Сонливість, Змінене відчуття смаку (Дисгевзія).
Порушення серцевої діяльності	Серцевий напад (інфаркт міокарда), Відчуття серцебиття (тахікардія)
Судинні розлади	Утворення тромбів із потоком крові (тромбоемболічні ускладнення, венозний тромбоз, артеріальний тромбоз), Підвищенн тиску (гіпертензія), Приплив крові
Респіраторні, торакальні і медіастинальні розлади	Обструкція легеневої артерії (легенева емболія), Стиснення дихальних шляхів (бронхоспазм), Свистяче дихання, Нехватка дихання (задишка)
Шлунково-кишкові розлади	Блювання, Діарея, Відчуття дискомфорту в животі, Відчуття нездужання (нудота)
Ураження шкіри і підшкірної тканини	Відчуття оніміння обличчя, набряк обличчя, язика та губ (ангіоневротичний набряк), набряк тіла (кропив'янка), свербіж
Загальні розлади та ураження в місці введення	Біль у місці введення, нездужання, Відчуття жару, озноб, Гіпертермія, Біль в грудях, Відчуття дискомфорту у грудній клітці
Аналізи	Падіння артеріального тиску

Швидке введення інфузії може спричинити відчуття скутість обличчя та кінцівок, та падіння тиску крові.

Інфаркт міокарда спостерігався після застосування дози, що перевищує максимальну добову дозу та/або подовжене застосування та/або за наявності факторів ризику тромбоемболії.

Повідомлення про побічні реакції

Якщо Ви маєте побічні реакції, зверніться до Вашого лікаря. Це можуть бути реакції неперелічені в цьому листку. Ви можете повідомити про побічні реакції до HPRA Pharmacovigilance, Earlsfort Terrace, IRL – Dublin 2; Tel: +353 1 6764971; Fax: +353 1 6762517. Website: www.hpra.ie, e-mail: medsafety@hpra.ie.

Повідомивши про побічну реакцію Ви можете допомогти забезпеченню інформації щодо цього препарату.

5. Як зберігати ФЕЙБА 50 Од/мл?

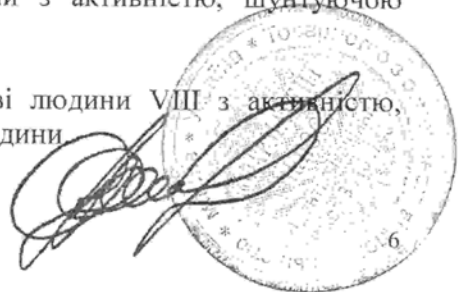
Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не застосовуйте ФЕЙБА після закінчення терміну придатності, що вказаний на картонній коробці та етикетці флакону. Лікарські засоби не повинні знищуватися із побутовим сміттям. Запитайте у фармацевта як знищити даний препарат. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить ФЕЙБА 50 Од/мл

Порошок

- АФІ у флаконі - білок плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII
- 1 мл містить 50 Од фактора білку плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII
- ФЕЙБА має 3 дозування:
500 Од. 500 Од (Одиниць) фактора коагуляції крові людини VIII з активністю, шунтуючою інгібітори до 200 – 600 мг білку плазми людини.



1000 Од. (Одиниць) фактора коагуляції крові людини VIII з активністю, шунтуючою інгібітори до 400 – 1200 мг білку плазми людини.

2500 Од. (Одиниць) фактора коагуляції крові людини VIII з активністю, шунтуючою інгібітори до 1000 – 3000 мг білку плазми людини.

- Препарат ФЕЙБА містить також фактори II, IX і X, переважно в неактивованій формі, а також активований фактор VII; коагулянтний антиген фактора VIII (F VIII C:Ag) присутній у концентрації до 0,1 Од. на 1 одиницю препарату ФЕЙБА. Препарат може містити слідові кількості факторів калікреїн-кінінової системи.
- Допоміжні речовини: натрію хлорид та натрію цитрат дигідрат;

Розчинник

- Вода для ін'єкцій.

Як виглядає та що містить упаковка ФЕЙБА 50 Од/мл

Препарат представлений порошком або кришкою речовиною від білого до майже білого або блідо-зеленого кольору. Рівень рН готового розчину становить 6.8 – 7.6.

Порошок та розчинник постачається в скляних флаконах із кришкою.

Форми: 1 x 500 Од - 1 x 1000 Од – 1 x 2500 Од

Не всі форми можуть бути на ринку.

Вміст упаковки:

- 1 флакон з порошком для розчину для інфузій по 500 Од./1000 Од./2500 Од.
- 1 флакон з 10/20/50 мл розчинника (вода для ін'єкцій)
- 1 пристосування БАКСДЖЕКТ II (для розведення без голок)
- 1 одноразовий шприц
- 1 одноразова голка
- 1 голка-метелик із затискачем.

Заявник та виробник:

Заявник:

Баксалта Інновейшнз ГмбХ, Австрія
Індустріштрассе 67,
А-1221 Відень, Австрія

Виробник:

Бакстер АГ,
Індустріштрассе 67,
А-1221 Відень, Австрія

Цей препарат затверджений в країнах членах ЄС:

(перелік країн та локальних назв)

Дата останнього перегляду: 10/2016

Наступна інформація призначена для медичних працівників виключно:

Лікування слід починати під контролем лікаря, що має досвід лікування фактора коагуляції крові.

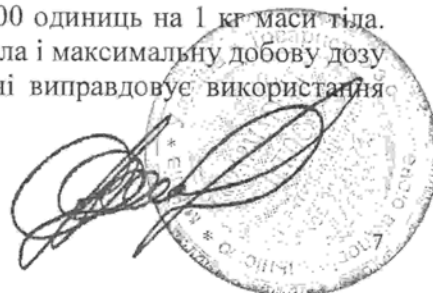
Дозування

Доза та тривалість лікування залежать від тяжкості порушення гемостазу, локалізації і сили кровотечі, а також клінічного стану хворого.

При виборі дози та частоти введення потрібно керуватися клінічною ефективністю у кожному конкретному випадку індивідуально.

Загалом рекомендується вводити препарат ФЕЙБА в дозі 50-100 одиниць на 1 кг маси тіла.

При цьому не слід перевищувати разову дозу 100 Од./кг маси тіла і максимальну добову дозу 200 Од./кг маси тіла, окрім випадку, коли тяжкість кровотечі виправдовує використання вищих доз.



Через специфічні для хворого фактори реакція до шунтуючого агента може змінюватися, і в кожній ситуації кровотечі пацієнти переживають недостатню реакцію на один агент можуть відповісти на інший агент. У випадку недостатньої відповіді слід враховувати використання іншого агента.

Діти.

Досвід застосування препарату дітям віком до 6 років обмежений; то ж режим дозування, як і для дорослих, потрібно адаптувати до клінічного стану дитини.

1) Спонтанні кровотечі

Крововиливи в суглоби, м'язи і м'які тканини

У випадках кровотеч малої та середньої інтенсивності рекомендуються дози 50-75 Од./кг маси тіла кожні 12 годин. Лікування необхідно продовжувати до отримання чітких ознак клінічного покращення, наприклад зменшення болю, зниження припухлості або підвищення рухливості суглоба.

У випадках сильних крововиливів в м'язи і м'які тканини, наприклад, при заочеревинних гематомах, рекомендована доза становить 100 Од./кг маси тіла кожні 12 годин.

Кровотечі зі слизових оболонок

Рекомендується доза 50 Од./кг маси тіла кожні 6 годин при ретельному спостереженні за пацієнтом (візуальний контроль кровотечі, визначення динаміки гематокриту). Якщо кровотеча не припиняється, дозу можна збільшити до 100 Од./кг маси тіла, але при цьому не перевищувати максимальну добову дозу 200 Од./кг маси тіла.

Інші тяжкі кровотечі

При тяжкій кровотечі, такій як крововиливи в ЦНС, рекомендується доза 100 Од./кг маси тіла кожні 12 годин. В окремих випадках препарат ФЕЙБА можна вводити з інтервалом 6 годин до досягнення чіткого клінічного поліпшення. (При цьому не дозволяється перевищувати максимальну добову дозу 200 Од./кг маси тіла!)

2) Хірургічні втручання

При хірургічних втручаннях перед операцією може бути введена початкова доза 100 Од./кг маси тіла, а через 6-12 годин може бути введена ще одна доза 50-100 Од./кг. Як післяопераційну підтримуючу дозу можна ввести 50-100 Од./кг маси тіла з інтервалом 6-12 годин. Дозування, інтервали введення доз і тривалість лікування під час і після операції визначаються видом хірургічного втручання, загальним станом пацієнта і клінічною ефективністю у кожному окремому випадку. При цьому не дозволяється перевищувати максимальну добову дозу 200 Од./кг маси тіла.

3) Профілактика у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами

- Профілактика кровотеч у пацієнтів з високими титрами інгібіторів і частими кровотечами після невдалої індукції імунної толерантності (ІТ) або коли ІТ не розглядається:

рекомендується доза 70-100 Од./кг маси тіла через день. За необхідності дозу можна збільшити до 100 Од./кг маси тіла на добу або поступово зменшувати.

- Профілактика кровотеч у пацієнтів з високими титрами інгібіторів під час індукції імунної толерантності (ІТ):

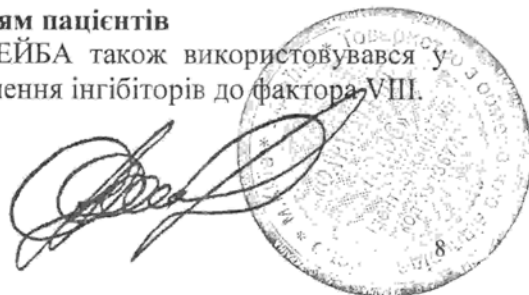
препарат ФЕЙБА можна вводити разом з фактором VIII в дозі 50-100 Од./кг маси тіла двічі на добу, поки титр інгібіторів до фактора VIII не знизиться до <2 БО.*

* 1 БО (одиниця Бетезда) визначається як кількість антитіл, які інгібують 50 % активності фактора VIII у інкубованій плазмі крові (протягом 2 годин при 37 °С).

4) Застосування препарату ФЕЙБА особливим категоріям пацієнтів

У комбінації з концентратом Фактора VIII препарат ФЕЙБА також використовувався у тривалій терапії для досягнення повного і постійного видалення інгібіторів до фактора VIII.

Контроль



У разі неадекватної відповіді на лікування препаратом рекомендується провести підрахунок кількості тромбоцитів, оскільки для ефективного застосування препарату необхідна достатня кількість функціонально інтактних тромбоцитів.

Через складний механізм дії прямий контроль діючих речовин неможливий. Коагуляційні тести, такі як час згортання цільної крові, тромбоеластограма (ТЕГ, величина r) і АЧТЧ, зазвичай показують незначне скорочення відповідних показників і не обов'язково корелюють з клінічною ефективністю. Тому зазначені тести мають обмежене значення для контролю терапії препаратом ФЕЙБА.

Спосіб введення

Препарат необхідно розчинити, як описано нижче, і повільно вливати внутрішньовенно. Швидкість інфузії не повинна перевищувати 2 Од./кг маси тіла на хвилину.

Препарат ФЕЙБА потрібно розчинити безпосередньо перед введенням. Розчин потрібно використати негайно (препарат не містить жодних консервантів). Не використовувати розчини, які є каламутними або містять осад. Невикористаний препарат має бути знижений згідно локальних вимог.

Моніторинг терапії

Не слід перевищувати разові дози 100 Од./кг маси тіла і добові 200 Од./кг маси тіла. За пацієнтами, які отримують разові дози 100 Од./кг маси тіла, слід проводити ретельне спостереження, зокрема, щодо можливого розвитку ДВЗ-синдрому або симптомів гострої коронарної ішемії. Високі дози препарату ФЕЙБА слід призначати тільки на час, необхідний для зупинки кровотечі.

У разі появи клінічно виражених порушень артеріального тиску і частоти пульсу, утруднення дихання, болю в грудній клітці і кашлю введення препарату необхідно негайно припинити і розпочати відповідні діагностичні і лікувальні заходи. Суттєвими лабораторними ознаками ДВЗ-синдрому є зниження фібриногену, зменшення кількості тромбоцитів та/або присутність продуктів деградації фібрину/фібриногену (ПДФ). Іншими ознаками є значне подовження тромбінового часу, протромбінового часу або активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). У хворих на інгібіторну гемофілію або з набутими інгібіторами до факторів VIII, IX та/або XI АЧТЧ подовжений під дією основної хвороби.

Введення препарату ФЕЙБА пацієнтам з інгібіторами може призвести до початкового анамнестичного підвищення рівнів інгібіторів. При неперервному введенні препарату ФЕЙБА рівень інгібіторів з часом може зменшитися. Як показують опубліковані дані, ефективність препарату ФЕЙБА не знижується.

Пацієнти з інгібіторною гемофілією або з набутими інгібіторами до факторів коагуляції, які проводять лікування препаратом ФЕЙБА, можуть одночасно мати підвищену схильність до кровотеч і підвищений ризик тромбозів.

Лабораторні аналізи та клінічна ефективність

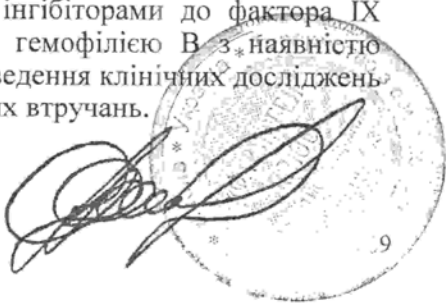
Аналізи *in vitro*, такі як АЧТЧ, час згортання цільної крові і тромбоеластограма, як показники ефективності не обов'язково повинні корелювати з клінічною картиною. Тому спроби досягти нормалізації цих показників шляхом збільшення доз препарату ФЕЙБА не можуть бути ефективними, до того ж від них слід категорично відмовитися через підвищений ризик розвитку ДВЗ-синдрому в результаті передозування.

Значення контролю кількості тромбоцитів

Оскільки для досягнення ефективності дії препарату ФЕЙБА потрібна наявність великої кількості функціонально повноцінних тромбоцитів, в разі неадекватної відповіді на лікування препаратом рекомендується контроль кількості тромбоцитів.

Лікування пацієнтів з гемофілією В, з інгібіторами до фактора IX

Досвід застосування пацієнтам, хворим на гемофілію В, з інгібіторами до фактора IX обмежений через рідкість захворювання. П'ять пацієнтів з гемофілією В з наявністю інгібіторів отримали лікування препаратом ФЕЙБА у ході проведення клінічних досліджень у разі необхідності, з метою профілактики або у разі хірургічних втручань.



У проспективному відкритому рандомізованому клінічному дослідженні з паралельними групами за участю пацієнтів з гемофілією А або В зі стійким високим титром інгібіторів (090701, PROOF) 36 пацієнтів були рандомізовані або у групи профілактичного застосування препарату впродовж 12 місяців \pm 14 днів, або у групи застосування препарату у разі необхідності. 17 пацієнтів з групи профілактичного застосування отримували препарат ФЕЙБА у дозі 85 ± 15 Од./кг, що вводилася через день, а 19 пацієнтів з групи застосування препарату у разі необхідності отримували лікування препаратом на індивідуальній основі, за рішенням лікаря. Два пацієнти з гемофілією В з наявністю інгібіторів отримували лікування препаратом у групі застосування препарату у разі необхідності і один пацієнт з гемофілією В отримував лікування у групі профілактичного застосування препарату.

Медіана ABR (річна частота випадків кровотеч) для всіх типів епізодів кровотеч у пацієнтів з групи профілактичного застосування препарату (медіана ABR = 7,9) була меншою, ніж у пацієнтів з групи застосування препарату у разі необхідності (медіана ABR = 28,7), що становить до 72,5 % зниження в медіані ABR між групами лікування.

В іншому завершеному проспективному неінтервенційному спостережувальному дослідженні періопераційного застосування препарату ФЕЙБА (PASS-INT-003, SURF) в цілому 34 хірургічні процедури були проведені у 23 пацієнтів. Більшість пацієнтів (18) були пацієнтами з вродженою гемофілією А з наявністю інгібіторів, двоє пацієнтів – пацієнтами з гемофілією В з наявністю інгібіторів, і троє пацієнтів – пацієнтами з набутою гемофілією А з наявністю інгібіторів. Тривалість застосування препарату ФЕЙБА знаходилася в діапазоні від 1 до 28 днів, у середньому 9 днів, і з медіаною 8 днів. Середня кумулятивна доза становила 88347 Од., а медіана дози становила 59000 Од. Для пацієнтів з гемофілією В з наявністю інгібіторів найдовша експозиція до препарату ФЕЙБА становила 21 день, а максимальна доза – 7324 Од.

Крім того, відзначено 36 клінічних випадків, коли препарат ФЕЙБА застосовували для лікування і попередження епізодів кровотеч у пацієнтів з гемофілією В з наявністю інгібітору до фактора IX (24 пацієнти з гемофілією В з наявністю інгібіторів отримували лікування препаратом у разі необхідності, чотири пацієнти з гемофілією В з наявністю інгібіторів отримували препарат профілактично і вісім пацієнтів з гемофілією В з наявністю інгібіторів отримували препарат у разі проведення хірургічних процедур).

Існують також ізольовані повідомлення про застосування препарату ФЕЙБА для лікування пацієнтів з набутими інгібіторами до факторів X, XI і XIII.



Baxalta		LCR #: VN-17-260	Part Number: 0739980 V1	Swatches	
File Name: See Header <input type="checkbox"/> Proofread by 3 rd party <input type="checkbox"/> Draft Only / Prototype**		Description: FEIBA NF 50 E/ml BJ II HF BP		pms299u	
		Deline ID: NA		224	
		Technical Specification: TSBP33 / 260217-11-11			
		General Specification: SPL_Feiba			
		Label Specification: NA			
		Artwork Dimensions / Size: 600 x 328 mm		Visible / Not Printed	
		Folded Dimensions: NA		pms purpleC	
See Attached	Role	N/A	Print Name	Signature	Date
<input type="checkbox"/>	Artwork Creator				
<input type="checkbox"/>	Technical Writer				
<input type="checkbox"/>	Proofreader				
<input type="checkbox"/>	Regulatory				
<input type="checkbox"/>	Technical				
<input type="checkbox"/>	Quality				
Comments					
Imprimatur Artwork & Labeling Quality T. Jarmer 07.09.2017					
Foot size: 8.6 Pts.					

227
UA/16800/01/01
UA/16800/01/02
№ 1136 Big
15.06.2018

Інструкція про застосування лікарського засобу
До Рестраційного посвідчення № від

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER



FEIBA 50 E./ml

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität



Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie FEIBA anwenden, da es wie bei allen intravenös verabreichten Plasmaprodukten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann. Damit Sie eine allergische Reaktion möglichst frühzeitig erkennen können, sollten Sie auf mögliche Frühsymptome einer Überempfindlichkeitsreaktion achten wie z.B.:
- Hautrötung
 - Hautausschlag
 - Auftreten von Quaddeln auf der Haut (Nesselsucht/Urtikaria)
 - Juckreiz am ganzen Körper
 - Anschwellen von Lippen und Zunge
 - Atembeschwerden/Atemnot
 - Enges Gefühl in der Brust
 - Allgemeines Unwohlsein
 - Schwindel
 - Blutdruckabfall

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist FEIBA 50 E./ml und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von FEIBA 50 E./ml beachten?
3. Wie ist FEIBA 50 E./ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist FEIBA 50 E./ml aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist FEIBA 50 E./ml und wofür wird es angewendet?

FEIBA ist ein aus menschlichem Plasma hergestelltes Präparat, das die Blutstillung auch bei Verminderung oder Fehlen einzelner Gerinnungsfaktoren ermöglicht. FEIBA dient zur Behandlung von Blutungen bei Hemmkörperhämophilie A-Patienten. FEIBA dient zur Behandlung von Blutungen bei Hemmkörperhämophilie B-Patienten, wenn keine andere spezifische Behandlung verfügbar ist. FEIBA wird auch zur Blutungsprophylaxe bei Hemmkörperhämophilie A-Patienten eingesetzt, die früher schon einmal eine signifikante Blutung entwickelt haben bzw. bei denen ein hohes Risiko besteht eine signifikante Blutung zu entwickeln. Weiters kann FEIBA zur Behandlung von Blutungen bei nicht hämophilen Patienten die Inhibitoren gegen Faktor VIII erworben haben, eingesetzt werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von FEIBA 50 E./ml beachten?

- Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine Allergie bekannt ist. Teilen Sie bitte Ihrem Arzt mit, wenn Sie eine kohlsalzarme Diät einhalten müssen.
- FEIBA darf nicht angewendet werden**
- In folgenden Situationen darf FEIBA nur angewendet werden, wenn keine Reaktion auf eine Behandlung mit geeigneten Gerinnungsfaktorkonzentraten erwartet werden kann – z.B. bei sehr hohem Inhibitortiter:
- Wenn Sie allergisch gegen einen der Bestandteile von FEIBA sind.
 - Wenn eine Disseminierte Intravasale Gerinnung (DIC) besteht. (DIC = Verbrauchskoagulopathie ein lebensbedrohlicher Zustand, bei dem es zu einer übermäßig stark ablaufenden Blutgerinnung mit ausgeprägter Blutgerinnselbildung in den Blutgefäßen kommt. Dies führt dann zum Verbrauch der Gerinnungsfaktoren im ganzen Körper.)
 - Bei Herzinfarkt, akuter Thrombose und/oder Embolie: FEIBA sollte nur bei lebensbedrohlichen Blutungsereignissen angewendet werden.

Andere Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Plasmaprodukte sind Teilnahmslosigkeit (Letargie) und Ruhelosigkeit.

Falls Sie ein oder mehrere der genannten Symptome bei sich feststellen, brechen Sie die Infusion sofort ab. Rufen Sie umgehend Ihren Arzt. Oben angegebene Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks sein. Schwere Symptome benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei Überempfindlichkeit auf das Produkt oder einen der Bestandteile wird Ihr Arzt FEIBA nur dann erneut verabreichen, wenn er sorgfältig den zu erwartenden Nutzen gegen das Risiko der Wiederverbreitung abgewogen hat und/oder wenn kein Ansprechen auf eine andere vorbeugende Maßnahme oder ein alternatives Produkt erwartet werden kann.

Bei starken Änderungen im Blutdruck oder der Pulsrate, bei Atembeschwerden, Husten oder Brustschmerzen ist die Infusion sofort abzubrechen und der Arzt zu kontaktieren. Der Arzt wird dann die geeigneten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen einleiten.

Bei Patienten mit Hemmkörperhämophilie oder erworbenen Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren ist Vorsicht geboten. Während der Behandlung mit FEIBA können diese Patienten zur gleichen Zeit sowohl eine erhöhte Blutungsneigung als auch ein erhöhtes Thromboserisiko haben.

Thrombotische und thromboembolische Ereignisse, einschließlich disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), Venenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall sind während der Behandlung mit FEIBA aufgetreten. Die gleichzeitige Behandlung mit rekombinantem Faktor VIII erhöht wahrscheinlich das Risiko der Entwicklung von thromboembolischen Ereignissen. Einige dieser thromboembolischen Ereignisse traten nach Verabreichung hoher FEIBA-Dosen auf.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma wird eine Anzahl von Maßnahmen durchgeführt, um einer Übertragung von infektiösen Erregern auf Patienten vorzubeugen. Dazu gehören die sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspenden – um sicherzustellen, dass Personen mit Infektionsrisiko ausgeschlossen werden – sowie die Testung jeder einzelnen Spende und der Plasmapools auf Virus- und Infektionsmarker. Die Hersteller dieser Produkte führen während der Verarbeitung von Blut oder Plasma alle Schritte zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren durch. Trotzdem kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt



228

werden, das Risiko von Infektionskrankheiten durch Übertragung von infektiösen Erregern, auch bislang unbekannter Natur, nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die oben angeführten Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z.B. HIV (Virus, das AIDS verursacht), Hepatitis B-Virus und Hepatitis C-Virus sowie für das nicht umhüllte Hepatitis A-Virus für wirksam erachtet. Diese Maßnahmen können gegebenenfalls bei manchen nicht umhüllten Viren wie z. B. Parvovirus B19 (Virus, das Ringelröteln verursacht) eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19 Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und bei Personen mit geschwächtem Immunsystem oder einigen Anämieformen (z. B. Sichelzellanämie oder hämolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.

Wird ein aus menschlichem Blut oder Plasma hergestelltes Faktor VIII Inhibitor Arzneimittel regelmäßig wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

Nach der Verabreichung hoher Dosen von FEIBA kann der vorübergehende Anstieg von passiv übertragenen Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörpern zur Missinterpretation von positiven Ergebnissen serologischer Testungen führen.

Bei jeder Verabreichung von FEIBA sollen Produktname und Chargennummer mittels beigefügter Selbstklebetikette in der Krankengeschichte dokumentiert werden, um die Verbindung zwischen Patient und verabreichter Produktcharge herstellen zu können.

Anwendung von FEIBA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

Es wurden keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien zur gleichzeitigen oder sequentiellen Anwendung von FEIBA und rekombinantem Faktor VIII oder Antifibrinolytika durchgeführt. Werden systemische Antifibrinolytika wie Tranexamsäure und Aminoocapronsäure während der Behandlung mit FEIBA verabreicht, ist an die Möglichkeit thrombotischer Ereignisse zu denken. Daher sollen Antifibrinolytika für ca. 6 bis 12 Stunden nach der Verabreichung von FEIBA nicht verwendet werden.

Aufgrund verfügbarer *in vitro*-Daten und klinischer Beobachtungen können bei gleichzeitiger Verabreichung von FEIBA und rFVIIa mögliche Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden, was insbesondere zu einem thromboembolischen Ereignis führen kann.

Wie alle anderen Blutgerinnungsfaktoren sollte FEIBA vor der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da dadurch die Wirksamkeit und Verfügbarkeit der Zubereitung beeinträchtigt sein können. Es ist ratsam einen gemeinsamen venösen Zugang vor und nach der Verabreichung von FEIBA mit einer physiologischen Kochsalzlösung zu spülen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Anwendung von FEIBA in der Schwangerschaft und Stillzeit entscheidet Ihr Arzt. Aufgrund des gesteigerten Thromboserisikos in der Schwangerschaft sollte FEIBA nur unter sorgfältiger medizinischer Überwachung und nur wenn es unbedingt nötig ist, angewendet werden. Informationen zu Parvovirus B19 Infektionen sind im Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen angegeben.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es gibt keine Anzeichen, dass FEIBA Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

FEIBA enthält Natrium

FEIBA 50 E./ml enthält ca. 4 mg Natrium (berechnet) pro ml, das sind ca. 40 mg Natrium für die 500 E. FEIBA-Packungsgröße, ca. 60 mg Natrium für die 1000 E. FEIBA-Packungsgröße und ca. 200 mg Natrium für die Packungsgröße zu 2500 E. FEIBA. Dies ist bei Patienten unter natriumreicher Diät zu berücksichtigen.

3. Wie ist FEIBA 50 E./ml anzuwenden?

Das gefriergetrocknete FEIBA-Pulver ist mit dem beigepackten Lösungsmittel aufzulösen und die Lösung in eine Veine zu verabreichen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Der Arzt hat, unter Berücksichtigung der Schwere Ihrer Blutgerinnungsstörung, des Ortes und Ausmaßes der Blutung sowie Ihres Allgemeinzustandes, und Ansprechens auf das Arzneimittel, die für Sie persönlich erforderliche Dosierung und Dosierungsintervalle bestimmt. Achten Sie nicht von sich aus die von Ihrem Arzt bestimmte Dosierung und rufen Sie nicht von sich aus mit der Anwendung des Arzneimittels auf.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von FEIBA zu stark oder zu schwach ist.

Vor Verabreichung das Produkt auf Raum- oder Körpertemperatur erwärmen, falls nötig. FEIBA soll erst unmittelbar vor der Verabreichung aufgelöst werden. Danach soll die Lösung unverzüglich verwendet werden (die Lösung enthält keine Konservierungsmittel).

Somit schwenken, bis das gesamte Pulver gelöst ist. Sicherstellen, dass FEIBA vollständig gelöst ist; sonst gelangen weniger FEIBA-Einheiten durch den Filter. Trübe Lösungen oder solche mit Niederschlag sind zu verwerten.

Angebrochene Behältnisse dürfen nicht wiederverwendet werden. Nur das beigepackte Wasser für Injektionszwecke und den beigepackten Gefäßsatz zur Rekonstitution verwenden.

Werden andere als die beigepackten Gefäßsätze verwendet, sicherstellen, dass ein geeigneter Filter mit einer Porengröße von mindestens 148 Mikrometern verwendet wird.

Das Produkt nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder es Zeichen von Verderb aufweist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung mit BAXJECT II Hi-Flow

Achten Sie auf eine möglichst saubere und keimarme Arbeitsweise!

- 1) Erwärmen Sie die ungeöffnete Lösungsmitteldurchstechflasche (Wasser für Injektionszwecke) auf Raumtemperatur bzw. max. +37°C, falls erforderlich, beispielsweise unter Verwendung eines Wasserbades für einige Minuten.
- 2) Entfernen Sie die Schutzkappe von Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflasche und reinigen Sie die Gummistopfen beider Durchstechflaschen. Stellen Sie die Durchstechflaschen auf eine ebene Oberfläche.
- 3) Öffnen Sie die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow, indem Sie die Schutzfolie abziehen ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abb. a). Nehmen Sie das Transfersystem noch nicht aus der Verpackung.
- 4) Drehen Sie die Packung um und drücken Sie den durchsichtigen Plastikdom durch den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche (Abb. b). Nehmen Sie nun die Verpackung vom BAXJECT II Hi-Flow ab (Abb. c). Entfernen Sie noch nicht die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II Hi-Flow.
- 5) Wenden Sie nun das System, bestehend aus dem BAXJECT II Hi-Flow und der Lösungsmitteldurchstechflasche, sodass sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet. Drücken Sie nun den purpurnen Dom des BAXJECT II Hi-Flow durch den Gummistopfen der FEIBA-Durchstechflasche. Durch das Vakuum wird das Lösungsmittel in die FEIBA-Durchstechflasche gezogen (Abb. d).
- 6) Schwenken (nicht schütteln) Sie vorsichtig das gesamte System solange, bis das Pulver gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass FEIBA vollständig gelöst ist, da sonst wirksame Substanz durch den Filter im System zurückgehalten wird.





Infusion:
Achten Sie auf eine möglichst saubere und korrekte Arbeitsweise!

1. Entfernen Sie die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II HI-Flow. Schließen Sie die Spritze fest an den BAXJECT II HI-Flow an. **KEINE LUFT IN DIE SPRITZE AUFZIEHEN** (Abb. a) Um eine feste Verbindung zwischen Spritze und BAXJECT II HI-Flow sicherzustellen wird die Verwendung einer Spritze mit Luer Lock-Anschluss empfohlen (Spritze beim Anbringen im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag drehen).
2. Drenen Sie das System um, sodass sich das gelöste Produkt oben befindet. Ziehen Sie das gelöste Produkt durch LANGSAMES Zurückziehen des Kolbens in die Spritze auf (Abb. b). Stellen Sie während des gesamten Vorgangs eine feste Verbindung zwischen BAXJECT II HI-Flow und der Spritze sicher.
3. Entfernen Sie die Spritze.
4. Bei Schaumbildung in der Spritze warten Sie bitte bis der Schaum zusammengefallen ist. Anschließend vereinigen Sie die Lösung langsam mit dem beipackten Infusionsset (bzw. Einmalnadel) intravenös.



Eine Infusionsgeschwindigkeit von 2 E. FEIBA/kg KG und Minute darf nicht überschritten werden.

Wenn Sie eine größere Menge von FEIBA angewendet haben, als Sie sollten:

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt. Überdosierung von FEIBA kann das Risiko von unerwünschten Ereignissen, wie Thromboembolie (Blutgerinnselbildung mit Ausschwemmung in die Gefäße), Verbrauchskoagulopathie (DIC) oder Herzinfarkt erhöhen. Einige der berichteten thromboembolischen Ereignisse traten bei Dosen über 200 E./kg oder bei Patienten mit Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse auf. Bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen von thrombotischen oder thromboembolischen Ereignissen muss die Infusion sofort abgebrochen und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen müssen ergriffen werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

Überempfindlichkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, niedriger Blutdruck (Hypotonie), Hautrötung, Hepatitis-B Oberflächenantikörper positiv.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (die Häufigkeit kann anhand der vorliegenden Daten nicht geschätzt werden).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Verbrauchskoagulopathie (DIC), Anstieg des Inhibitors

Erkrankungen des Immunsystems: anaphylaktische Reaktionen, Nesselausschlag am ganzen Körper (Urtikaria)

Erkrankungen des Nervensystems: Taubheitsgefühl in den Gliedmaßen (Hypästhesie), Missempfinden (Parästhesie), Schlaganfall (verursacht durch eine Thrombose oder Embolie), Schläfrigkeit (Somnolenz), veränderter Geschmackssinn

Herzkrankungen: Herzinfarkt, Herzrasen (Tachykardie)

Gefäßkrankungen: Blutgerinnselbildung mit Ausschwemmung in die Gefäße (thromboembolische Ereignisse, venöse und arterielle Thrombosen), hoher Blutdruck (Hypertonie), Hitzewallungen (Flush)

Erkrankungen der Atemwege und des Brustraums: Verschluss der Lungenarterien durch ein Blutgerinnsel (Lungenembolie), Verkrümpfung der Bronchien (Bronchospasmus), erschwerte Ein- und Ausatmung durch Verengung der oberen Luftwege (Stenoseatmung), Husten, Atemnot (Dyspnoe)

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Taubheitsgefühl im Gesicht, Anschwellen von Gesicht, Zunge und Lippen (Angioödem), Nesselausschlag am gesamten Körper (Urtikaria), Juckreiz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schmerzen an der Injektionsstelle, allgemeines Unwohlsein, Hitzegefühl, Schüttelfrost, Fieber, Brustschmerzen, Beschwerden in der Brust

Untersuchungen: Blutdruckabfall

Eine zohelge intravenöse Infusion kann stechende Schmerzen und Taubheitsgefühl im Gesicht und in den Gliedmaßen sowie einen Blutdruckabfall verursachen.

Es wurde das Auftreten von Herzinfarkten beobachtet, die nach Dosen über der max. Tagesdosis und/oder verlängerter Anwendung und/oder bei Anwesenheit von Risikofaktoren für Thromboembolien auftraten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 6
A-1200 Wien
Fax + 43 (0) 50 555 36207
Website <http://www.basg.gv.at/>

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist FEIBA 50 E./ml aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was FEIBA 50 E./ml enthält

Pulver

Der Wirkstoff ist Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität.

1 ml enthält 50 E. Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität.

FEIBA 50 E./ml liegt in 3 unterschiedlichen Packungsgrößen vor.

– Die Packungsgröße zu 500 E. FEIBA enthält 500 E. (Einheiten) Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität in 200 – 500 mg Plasmaprotein vom Menschen.

– Die Packungsgröße zu 1000 E. FEIBA enthält 1000 E. (Einheiten) Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität in 400 – 1200 mg Plasmaprotein vom Menschen.

– Die Packungsgröße zu 2500 E. FEIBA enthält 2500 E. (Einheiten) Faktor-VIII-Inhibitor-bypass-Aktivität in 1000 – 3000 mg Plasmaprotein vom Menschen.

FEIBA enthält auch die Faktoren II, IX und X, hauptsächlich in nicht-aktivierter Form sowie den aktivierten Faktor VII, Faktor VIII Gerinnungs-Anligen (F VIII C-Ag) sowie die Faktoren



des Kallikrein-Kinin-Systems sind, falls überhaupt, nur in Spuren vorhanden.

– Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid und Natriumcitrat.

Lösungsmittel

– Wasser für Injektionszwecke

Wie FEIBA 50 E./ml aussieht und Inhalt der Packung

FEIBA 50 E./ml ist eine weiße, fast weiße oder hellgelbe gefriergetrocknete pulverige oder bröckelige Festsubstanz. Der pH-Wert der getraufelerten Lösung liegt zwischen 6,5 – 7,6.

Pulver und Lösungsmittel befinden sich in Durchstechflaschen aus Glas, die mit einem Gummistopfen verschlossen sind.

Packungsgrößen: 1 x 500 E.
1 x 1000 E.
1 x 2500 E.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Packungsinhalt:

- 1 Durchstechflasche mit 500 E. / 1000 E. / 2500 E. FEIBA Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 10 ml / 20 ml / 50 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 BAXJECT II Hi-Flow zur Auflösung
- 1 Einmalspritze
- 1 Einmalnadel
- 1 Flügelkanüle mit Klemme

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller: Baxter AG, Industriestraße 67, A-1221 Wien

Vertrieb: Shire Austria GmbH, Industriestraße 67, A-1221 Wien

Zulassungsnummer: Z.Nr. 2-00295

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich	FEIBA 50 E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Bulgarien	FEIBA 50 U/ml powder and solvent for solution for infusion
Kroatien	FEIBA 50 U/ml prašek i otopini za infuziju za infuziju
Zypern	FEIBA 50 U/ml κόκκινη και διαλύτης για έγχυση προς έγχυση
Dänemark	Felba
Estland	FEIBA
Finnland	Felba
Griechenland	FEIBA 50 U/ml κόκκινη και διαλύτης για έγχυση προς έγχυση
Irland	FEIBA 50 U/ml powder and solvent for solution for infusion
Norwegen	Felba
Rumänien	FEIBA 50 U/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Slowenien	FEIBA 50 e./ml prašek in vehikel za raztopino za infundiranje
Spanien	FEIBA 50 U/ml polvo y disolvente para solución para perfusión
Schweden	Felba 50 enheter/ml pulver och vätska till infusionsvätska. lösning

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2017.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die Behandlung soll von einem in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Dosierung und Behandlungsdauer hängen von der Schwere der Hämostasestörung, der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten ab.

Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung sollen sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Als allgemeine Richtlinie wird eine Dosis von 50 – 100 E. FEIBA pro kg Körpergewicht (KG) empfohlen, wobei eine Einzeldosis von 100 E./kg KG und eine Tageshöchstosis von 200 E./kg KG nicht überschritten werden darf, außer die Schwere der Blutung begründet und rechtfertigt die Verwendung höherer Dosen.

Aufgrund patientenspezifischer Faktoren, kann das Ansprechen auf ein Bypassing Präparat variieren. In einer Blutungssituation kann der Patient auf ein Produkt unzureichend reagieren und auf ein anderes ansprechen. Im Fall eines unzureichenden Ansprechens auf ein Bypassing Präparat soll an die Verabreichung eines anderen gedacht werden.

Anwendung in der Pädiatrie (bei Kindern)

Über die Anwendung von FEIBA bei Kindern unter 6 Jahren liegen nur eingeschränkte klinische Daten vor. Es wird dasselbe Dosierungsschema wie bei Erwachsenen empfohlen das an den klinischen Zustand des Kindes angepasst werden muss.

1) Spontane Blutungen

Gelenke-, Muskel- und Weichteilblutung

Bei leichten bis mittleren Blutungen wird eine Dosis von 50 – 75 E./kg KG in 12-stündigen Intervallen empfohlen. Die Behandlung soll bis zum Eintreten einer eindeutigen Verbesserung der klinischen Symptome, wie z.B. Nachlassen der Schmerzen, Abnahme der Schwellung oder Verbesserung der Beweglichkeit des Gelenkes, fortgesetzt werden.

Für große Muskel- und Weichteilblutungen, wie z.B. retroperitoneale Blutungen, wird eine Dosis von 100 E./kg KG im 12-Stunden Intervall empfohlen.

Schleimhautblutungen

Es wird eine Dosis von 60 E./kg KG alle 6 Stunden unter sorgfältiger Überwachung des Patienten (Sichtkontrolle der Blutung, wiederholte Hämatokritbestimmung) empfohlen. Wenn die Blutung nicht zum Stillstand kommt, kann die Dosis auf 100 E./kg KG gesteigert werden, wobei eine Tagesdosis von 200 E./kg KG nicht überschritten werden darf.

Andere schwere Blutungen

Bei schweren Blutungen, wie z.B. ZNS – Blutungen, wird eine Dosis von 100 E./kg KG im 12-stündigen Intervall empfohlen. In Einzelfällen kann FEIBA auch in 6-stündigen Intervallen gegeben werden, bis eine deutliche Verbesserung des klinischen Zustandes erreicht wird. (Die maximale Tagesdosis von 200 E./kg KG darf nicht überschritten werden.)

2) Operationen

Bei chirurgischen Eingriffen kann präoperativ eine Initialdosis von 100 E./kg KG verabreicht werden und eine weitere Dosis von 50 – 100 E./kg KG nach 6 – 12 Stunden. Alle postoperative Erhaltungsdosen können 50 – 100 E./kg KG in 6 bis 12-stündigen Intervallen verabreicht werden. Dosierung, Dosisintervalle und -dauer der peri- und postoperativen Therapie richten sich nach dem chirurgischen Eingriff, dem Allgemeinzustand des Patienten und der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall. (Die maximale Tagesdosis von 200 E./kg KG darf nicht überschritten werden.)

3) Prophylaxe bei Hämophilie A-Patienten mit Inhibitoren

– Blutungsprophylaxe bei Patienten mit hohem Inhibitortiter und häufigen Blutungen nach erfolgloser Immuntoleranzinduktion (ITI) oder wenn eine ITI nicht in Betracht gezogen wird.

Eine Dosis von 70 bis 100 E./kg KG jeden zweiten Tag wird empfohlen. Bei



Bedarf kann die Dosis auf 100 E/kg täglich erhöht oder schrittweise gesenkt werden.

Blutungsprophylaxe bei Patienten mit hohem Inhibitorlevel während einer Immunitätsinduktion (ITI)

FEIBA kann begleitend zur Faktor VIII - Gabe in einem Dosisbereich von 50 - 100 E/kg KG 2 x tgl. verabreicht werden bis der Faktor VIII Inhibitorlevel auf < 2 B.E.* gesunken ist.

* 1 Bethesda Einheit ist definiert als Menge an Antikörpern, die 20% FVIII Aktivität im Inkubierem Plasma (2 h bei 37°C) mit Lact.

4) Anwendung von FEIBA bei speziellen Patientengruppen

In Kombination mit Faktor VIII Konzentrat würde FEIBA auch zur Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und blutende Eliminierung des Faktor VIII-Inhibitors zu erreichen.

Überwachung

Im Fall einer unzureichenden Antwort auf das Arzneimittel wird empfohlen eine Thrombozytenzählung durchzuführen, da eine ausreichende Zahl funktionell intakter Thrombozyten für die Wirksamkeit von FEIBA als notwendig erachtet wird.

Aufgrund des komplexen Wirkmechanismus gibt es keine direkte Überwachung der Wirkstoffe. Gerinnungsparameter wie die Vollblutgerinnungszeit (WBCT), das Thromboelastogramm (TEG, r-Wert) und die aPTT zeigen üblicherweise nur eine geringe Verkürzung und müssen nicht mit der klinischen Wirksamkeit korrelieren. Deshalb haben diese Tests nur eine geringe Aussagekraft bei der Überwachung der Therapie mit FEIBA.

Art der Anwendung

FEIBA soll langsam intravenös verabreicht werden. Eine Infusionsgeschwindigkeit von 2 E/kg KG und Minute darf nicht überschritten werden.

FEIBA soll erst unmittelbar vor der Verabreichung aufgelöst werden. Danach soll die Lösung unverzüglich verwendet werden (die Lösung enthält keine Konservierungsmittel). Tubus-Lösungen oder solche mit Nadelanschlag sind zu vermeiden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Überwachung der Therapie

Einzel Dosen von 100 E/kg KG und Tagesdosen von 200 E/kg KG dürfen nicht überschritten werden.

Patienten, die eine Einzeldosis von 100 E/kg KG oder mehr erhalten sollten sorgfältig, insbesondere in Hinblick auf die Entwicklung einer DIC und/oder einer akuten koronaren Ischämie und das Auftreten von Symptomen anderer thrombotischer oder thromboembolischer Ereignisse überwacht werden. Hohe Dosen von FEIBA sollten nur so lange wie unbedingt nötig - um die Blutung zu stillen - verabreicht werden.

Im Falle von klinisch signifikanten Änderungen im Blutdruck oder in der Pulsrate, bei Atembeschwerden, Husten oder Brustschmerzen muss die Infusion sofort abgebrochen und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen müssen eingeleitet werden. Aussagekräftige Laborparameter für eine DIC sind Abfall von Fibrinogen, Abfall der Thrombozytenzahl und/oder Anwesenheit von Fibrin/Fibrinogenabbauprodukten (FDP). Andere Parameter für die DIC sind eine deutlich verlängerte Thrombinzeit, Prolongation der aPTT. Bei Patienten mit Hemmkörperhämophilie oder erworbenen Inhibitoren gegen die Faktoren VIII, IX und/oder XI ist die aPTT durch die Grundkrankheit verlängert.

Die Verabreichung von FEIBA bei Patienten mit Inhibitoren kann zu einem vorübergehenden anamnestischen Anstieg des Inhibitorspiegels führen. Unter kontinuierlicher FEIBA-Verabreichung können die Inhibitoren mit der Zeit wieder abfallen. Klinische und publizierte Daten zeigen, dass sich die Wirksamkeit von FEIBA nicht verringert.

Patienten mit Hemmkörperhämophilie oder erworbenen Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren können während der Behandlung mit FEIBA zur gleichen Zeit sowohl eine

erhöhte Blutungsheilung als auch ein erhöhtes Thrombosierisiko haben.

Labortests und klinische Wirksamkeit

In vitro Tests wie aPTT, Vollblutgerinnungszeit (WBCT) und Thromboelastogramme (TEG) müssen als Wirksamkeitsnachweis nicht mit dem klinischen Bild korrelieren. Deshalb können Versuche, diese Werte durch Erhöhung der FEIBA-Dosen zu normalisieren, nicht erfolgreich sein und sind sogar wegen der möglichen Gefahr durch Überdosierung eine DIC auszulösen stark abzulehnen.

Signifikanz der Thrombozytenzahl

Im Fall einer unzureichenden Antwort auf die Behandlung mit FEIBA wird empfohlen eine Thrombozytenzählung durchzuführen, da eine ausreichende Zahl funktionell intakter Thrombozyten für die Wirksamkeit von FEIBA notwendig ist.

Behandlung von Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Erfahrung bei Hämophilie B-Patienten mit Faktor IX-Inhibitor begrenzt. 5 Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren wurden mit FEIBA im Rahmen von klinischen Studien entweder vorbeugend oder bedarfsweise oder bei chirurgischen Eingriffen behandelt.

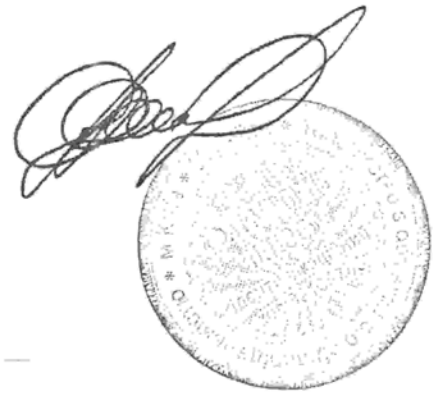
In einer prospektiven, offenen, randomisierten, parallelen klinischen Studie mit Hämophilie A- oder B-Patienten mit anhaltenden hochtitrigen Inhibitoren (DS0701, PROOF), wurden 36 Patienten randomisiert zu entweder 12 Monaten ± 14 Tagen vorbeugender oder bedarfsweiser Behandlung. Die 17 Patienten mit vorbeugender Behandlung erlitten 85±15 E/kg FEIBA (jeden zweiten Tag, die 19 Patienten mit bedarfsweiser Behandlung wurden nach individueller Verschreibung des Arztes behandelt. 2 Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren waren in der Gruppe mit bedarfsweiser Behandlung und 1 Hämophilie B-Patient in der Gruppe mit vorbeugender Behandlung eingeschlossen.

Die auf ein Jahr hochgerechnete mittlere Blutungsrate (ABR) für alle Arten von Blutungsereignissen bei Patienten in der Gruppe mit vorbeugender Behandlung (mittlere ABR = 7%) war geringer als diejenige von Patienten in der Gruppe mit bedarfsweiser Behandlung (mittlere ABR = 28%), was eine 72,5% Verringerung der mittleren ABR im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen bedeutet.

In einer anderen beispielhaften, prospektiven nicht-interventionellen Überwachungsstudie zur Anwendung von FEIBA vor, während und kurz nach einer Operation (PASS-INT-003, SURF) wurden insgesamt 34 chirurgische Eingriffe an 23 Patienten durchgeführt. Die Mehrheit der Patienten (16) waren Patienten mit angeborener Hämophilie A mit Inhibitoren, 2 waren Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren, und 5 Patienten hatten eine erworbene Hämophilie A mit Inhibitoren. Die Dauer der Anwendung von FEIBA lag zwischen 1 und 28 Tagen, mit einem Durchschnittswert von 9 Tagen und einem statistischen Mittelwert (Median) von 8 Tagen. Die mittlere kumulative Dosis lag bei 66.247 E und die mediane Dosis bei 99.000 E. Bei Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren betrug die längste Behandlungsdauer mit FEIBA 21 Tage und die maximale Dosis lag bei 7324 E.

Zusätzlich sind 38 Fallberichte verfügbar, bei denen FEIBA zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungsereignissen bei Hämophilie B-Patienten mit Faktor IX Inhibitor angewendet wurde (21 Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren wurden bedarfsweise behandelt, 4 Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren wurden vorbeugend behandelt und 8 Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren wurden bei chirurgischen Eingriffen behandelt).

Es liegen auch verstreute Berichte über die Verwendung von FEIBA bei der Behandlung von Patienten mit erworbenen Inhibitoren gegen die Faktoren X, XI und XIII vor.



PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER



FEIBA 50 U/ml

Powder and solvent for solution for infusion

Active substance: Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, please ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been developed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

In this leaflet:

1. What FEIBA 50 U/ml is and what it is used for.
2. What you need to know before you use FEIBA 50 U/ml.
3. How to use FEIBA 50 U/ml.
4. Possible side effects.
5. How to store FEIBA 50 U/ml.
6. Content of the pack and other information.

1. WHAT FEIBA 50 U/ml IS AND WHAT IT IS USED FOR

FEIBA is a preparation made from human plasma which allows hemophilia, even when individual coagulation factors are reduced or absent.

FEIBA is used for the treatment of bleedings in inhibitor hemophilia A patients.

FEIBA is used for the treatment of bleedings in inhibitor hemophilia B patients if no other specific treatment is available.

FEIBA is also used for prophylaxis of bleedings in inhibitor hemophilia A patients who have experienced a significant bleed at one or higher risk of significant bleeding.

Furthermore, FEIBA may be used for the treatment of bleedings in non-hemophilic patients who have acquired inhibitors to factor VIII.

2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU USE FEIBA 50 U/ml

Please inform your doctor if you have a known allergy.

Please inform your doctor if you are on a low-sodium diet.

Do not use FEIBA

in the following situations: FEIBA should only be used if - for example due to a very high inhibitor titer - no response is treatment with the appropriate coagulation factor concentrate can be expected.

- if you are allergic (hypersensitive) to any of the components of FEIBA.
- if a disseminated intravascular coagulation (DIC) exists (DIC = consumption coagulopathy, a life-threatening condition in which excessive blood coagulation with pronounced blood clot formation in the blood vessels occurs. This then leads to a consumption of the coagulation factors in the entire body).
- in case of myocardial infarction, acute thrombosis and/or embolism. FEIBA should only be used in life-threatening bleeding episodes.

Warnings and precautions

Risk of viral infection: Some drugs FEIBA contain hepatitis B and C virus. They could also be made with an infectious agent and hence, plasma products, to be able to recognize an allergic reaction (as above as possible) you should be aware of clinical early symptoms of a hypersensitivity reaction such as:

- erythema (reddening of the skin);
- hives (red)

- swelling of the lips, face, tongue, hands, feet
- difficulty breathing or chest pain, and
- swelling of the tongue and
- rash (redness, itching, blisters)
- tightness of the chest
- general malaise (ill)
- dizziness
- drop in blood pressure

Other symptoms of hypersensitivity reactions to plasma-derived products include: anaphylaxis and anaphylaxis.

If you notice one or more of these symptoms stop the infusion immediately and contact your doctor straight away. The above mentioned symptoms may be early manifestations of an anaphylactic shock. Severe symptoms require prompt emergency treatment.

Your doctor will only reuse FEIBA in patients with suspected hypersensitivity to the product or any of its components after careful weighing of the expected benefit and the risk of re-exposure and/or no reaction with another preventive therapy or alternative therapeutic agents it to be expected.

- If you experience major changes in blood pressure or pulse rate, breathing difficulties, coughing or chest pain, stop the infusion immediately and contact your doctor. Your doctor will initiate the appropriate diagnostic and therapeutic measures.
- In patients with inhibitor activity of acquired inhibitors to coagulation factors under treatment with FEIBA these patients may have a increased bleeding tendency and an increased risk of thromboses at the same time.

Thrombotic and thromboembolic events including: basket-ball, thrombotic coagulation (DIC), venous thrombotic pulmonary embolism, myocardial infarction and stroke have occurred in the course of treatment with FEIBA. Concurrent use of recombinant Factor VIII levels increases the risk of developing a thrombotic or embolic. Some of the thrombotic events have occurred in case of treatment with high doses of FEIBA.

When medicines are made from human blood or plasma certain measures should be taken to prevent infections being passed on to patients. These include careful selection of blood and plasma donors to make sure there is no risk of carrying infections and exclusion and the testing of each donor and pools of plasma for some of the most infectious. Manufacturers of these products also include steps in the processing of the blood and plasma that can inactivate or remove viruses. Despite these measures when medicines prepared from human blood or plasma are administered the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses or other types of infections.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus and hepatitis C virus, and for the non-enveloped hepatitis A virus. The measures taken may be improved with regard to non-enveloped viruses such as parvovirus B19, parvovirus B19 infection may be serious for pregnant women, fetal infection and for individuals with renal dysfunction. It is also possible to have some types of anemia (e.g. sickle cell disease or haemolytic anaemia).

You should be aware of the risk of viral infection. Some drugs FEIBA contain hepatitis B and C virus. They could also be made with an infectious agent and hence, plasma products, to be able to recognize an allergic reaction (as above as possible) you should be aware of clinical early symptoms of a hypersensitivity reaction such as:



After administration of high doses of FEIBA, the temporary rise in prothrombin, fibrinogen, heparin, B-factor and fibrin may result in a transient interruption of passive results in serological testing.

It is strongly recommended that every time you receive a dose of FEIBA the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a record of the patient's JERS.

Other medicines and FEIBA

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

No adequate and well-controlled studies of the combined or sequential use of FEIBA and recombinant Factor VIII or antifibrinolytics have been conducted. The possibility of thrombotic events should be considered when systemic antifibrinolytics such as tranexamic acid and aminocaproic acid are used during treatment with FEIBA. Therefore, antifibrinolytics should not be used for approximately 6 to 12 hours after the administration of FEIBA.

In cases of concomitant FEVIs use a potential drug interaction cannot be excluded according to available *in vitro* data and clinical observations potentially resulting in a thrombotic event.

As in all blood coagulation preparations, FEIBA should not be mixed with other medicinal drugs. Mixing with other medicinal drugs may affect the efficacy and safety of all the components. It may be necessary to make a complete venous access with a physiological saline solution before and after the administration of FEIBA.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Your doctor will decide if FEIBA may be useful during pregnancy and breast-feeding. Due to the increased risk of thrombosis during pregnancy FEIBA should be administered only under careful medical monitoring and only if absolutely necessary. Information about parvovirus B19 infection is given in section warnings and precautions.

Driving and using machines

There are no signs that FEIBA may affect the ability to drive or to use machines.

Important information about some of the ingredients of FEIBA

FEIBA 50 U/ml contains approx. 4 mg sodium (calculated) per ml, it is approx. 40 mg sodium for the presentation 500 U FEIBA, it is approx. 80 mg sodium for the presentation 1000 U FEIBA and approx. 200 mg sodium for the presentation 2500 U FEIBA. This is to be taken into consideration for patients on low sodium diet.

3. HOW TO USE FEIBA 50 U/ml

Reconstitute the freeze-dried FEIBA powder with the enclosed solvent and administer the solid or immediately.

Always use FEIBA exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Taking into consideration the severity of your blood coagulation disorder, the location and extent of the haemorrhage and your general condition and response to the preparation, your doctor has determined the dose and dosage intervals required for you personally. Do not change the dosage established by your doctor and do not discontinue the application of the preparation independently.

Please talk to your doctor or pharmacist if you have the impression that the effect of FEIBA is too strong or too weak.

Warm the product to room or body temperature prior to administration if necessary.

FEIBA is to be reconstituted immediately prior to administration. The solution should be used immediately (as the preparation does not contain preservatives).

Swirl gently until all material is dissolved. Ensure that FEIBA is completely dissolved; otherwise, less FEIBA units will pass through the device filter.

Suspensions which are cloudy or have deposits are to be disposed of appropriately. Do not reuse opened containers.

Use only the enclosed Walker Jet injections and the enclosed device set for reconstitution.

Use only the Walker Jet injections and the enclosed device set for reconstitution. Do not use any other Walker Jet injections.

Do not use the product if the sterile barrier has been breached, the package damaged or if it shows signs of deterioration.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Reconstitution of the powder for preparing a solution for infusion with the BAXJECT II Hi-Flow

1. Warm the unopened solvent vial (Walker Jet Injection) to room temperature (15°C to 30°C) if necessary, for example by using a water bath for several minutes.

2. Remove the protective caps from the powder vial and solvent vial and disinfect the rubber stoppers of both vials. Place the vials on an even surface.

3. Open the packaging of the BAXJECT II Hi-Flow by pulling off the protective foil without touching the contents of the package (Fig. 6). Do not engage the transfer system from the package at this point.

4. Turn the package around and press the "gasoline" plastic cap through the rubber stopper of the solvent vial (Fig. 6). Now remove the packaging from the BAXJECT II Hi-Flow (Fig. 6). Do not remove the 0.2 µm protective cap from the BAXJECT II Hi-Flow at this point.

5. Now turn the vial to the position of the BAXJECT II Hi-Flow and the solvent vial in such a way that the solvent vial is on top. Press the cork of the BAXJECT II Hi-Flow through the FEIBA vial. The solvent is drawn into the FEIBA vial by vacuum (Fig. 7).

6. Swirl but do not shake the entire system gently until the powder is dissolved. Make sure that the FEIBA has been dissolved completely, as active material may otherwise be retained by the fiber in the system.



Infusion

Use aseptic techniques throughout the entire procedure:

1. Remove the blue protective cap from the BAXJECT II Hi-Flow. Tightly connect the syringe to the BAXJECT II Hi-Flow. DO NOT DRAW AIR INTO THE SYRINGE (Fig. 8). In order to ensure tight connection between syringe and BAXJECT II Hi-Flow the use of a bar lock syringe is highly recommended. Turn syringe in clockwise direction until stop position when mounting.

2. Invert the system so that the dissolved product is on top. Draw the dissolved product into the syringe by pulling the plunger back SLOWLY and ensure that the tight connection between BAXJECT II Hi-Flow and the syringe is maintained throughout the whole drawing process (Fig. 9).

3. Disconnect the syringe.

4. If remaining in the product in the syringe occurs, use the vacuum collapsed. Slowly administer the solution intravenously with the enclosed infusion set (or disposable needle).



Do not exceed an infusion rate of 2 U FEIBA/kg body weight per minute.

If you use more FEIBA than you should: Please inform your doctor immediately. Overdose of FEIBA may increase the risk of undesired events, such as thromboembolism (formation of a blood clot with flowing into the blood vessels).



consumption coagulopathy (DIC) or myocardial infarction. Some of the reported thrombotic events occurred with doses above 200 U/kg of both patients with other risk factors for thrombotic events. If signs or symptoms of thrombotic and thromboembolic events are observed, the doctor should be alerted immediately and appropriate laboratory and therapeutic measures initiated.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, FEIBA can cause side effects, although not everybody gets them.

Common side effects may affect up to 1 in 10 people:

Hypersensitivity, Headache, Dizziness, Hypotension, Rash, Hepatitis B surface antibody positive.

Side effects with unknown frequency (the frequency cannot be estimated on the basis of the available data):

Blood and lymphatic system disorders: Consumption coagulopathy (DIC), Increase of inhibitor titer.

Immune system disorders: Anaphylactic reactions, Nettle-rash on the entire body (Urticaria).

Nervous system disorders: Feeling of numbness in the limbs (Paresthesias), Abnormal or reduced sensation (Paresthesias), Sense of Thrombosis (embolic stroke), Sleepiness (Somnolence), Altered sense of taste (Dysgeusia).

Cardiac disorders: Heart attack (Myocardial infarction), Palpitation of the heart (Tachycardia).

Vascular disorders: Blood clot formation with flushing and the vessels (thrombotic events: venous and arterial thrombosis), Increase of blood pressure (Hypertension), Flushing.

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal disorders: Obstruction of the pulmonary artery, Pulmonary embolism, Clotting of the air passages, Bronchospasm, Wheezing, Cough, Shortness of breath (Dyspnea).

Gastrointestinal disorders: Vomiting, Tiredness, Abdominal discomfort, Feeling of sickness (Nausea).

Skin and subcutaneous tissue disorders: Feeling of numbness in the face, Swelling of face, tongue and lips (Angioedema), Nettle-rash on the entire body (urticaria), Itching (Pruritus).

General disorders and complaints at the injection site: Pain at injection site, general feeling of being unwell, feeling hot, chills, fever, chest pain, chest discomfort.

Investigations: Drop in blood pressure. Rapid intravenous infusion can cause stabbing pain and a sensation of numbness in face and limbs, as well as a decrease in blood pressure. Myocardial infarctions were observed after the administration of doses above the maximum daily dose and/or prolonged application and/or the presence of risk factors for thromboembolism.

Reporting of side effects
If you get any side effect, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in the leaflet. You can report side effects directly via HPA Pharma: Vojvodina, Banská Bystrica, BR, - Dublin 2, Tel: +353 1 8764771, Fax: +353 1 8762577. Website: www.hpia.ie. e-mail: medinfo@hpia.ie.

By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. HOW TO STORE FEIBA 50 U/ml
Keep out of the sight and reach of children. Do not store above 25°C. Do not freeze.

Store in the original packaging in order to protect from light.

Do not use FEIBA after the expiry date which is stated on the label and the carton. The expiry date refers to the last day of the month.

Medicine should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION

What FEIBA 50 U/ml contains

Phases:

- The active substance of all 3 phases will contain hydroxylysine.

- The content of all 3 phases will contain 200 mg of FEIBA 50 U/ml.

- FEIBA 50 U/ml is available in three different presentations:

- The presentation of 100 U FEIBA contains 500 U of Factor VIII, Factor VIII activity (activity units) = 200 = 400 mg human plasma protein.

- The presentation of 200 U FEIBA contains 1000 U of Factor VIII, Factor VIII activity (activity units) = 400 = 800 mg human plasma protein.

- The presentation of 400 U FEIBA contains 2000 U of Factor VIII, Factor VIII activity (activity units) = 800 = 1600 mg human plasma protein.

FEIBA also contains factors II, IX and X, mainly in non-activated form as well as activation factor VIII, Factor VIII coagulant antigen (FVIII C Ag) as well as the factors of the kallikrein-kinin system are present only in trace amounts if at all.

- The other ingredients are sodium chloride and sodium citrate.

Solvent:
- Water for injections.

What FEIBA 50 U/ml looks like and contents of the pack
The product is presented as freeze-dried powder or frozen solid of white to off-white or pale green color. The pH-value of the ready to use solution is between 6.5 and 7.0.

Bottle and solvent are supplied in rubber mode of glass and are closed with rubber stoppers.

Presentation: 1 x 500 U
1 x 1000 U
1 x 2000 U

All presentations may be marketed.

Content of package:
- 1 vial with 500 U (100 U, 200 U) fields of powder (for intravenous use).

- 1 vial with 10 ml (10 ml, 50 ml) water for injections.

- 1 BAXJECT 1 vial (10 ml) water for injections.
- 1 disposable syringe.
- 1 disposable needle.

- 1 butterfly needle with 10 ml.

Marketing authorization holder and manufacturer:

Marketing authorization holder:
Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 57
A-1221 Vienna
Austria

Manufacturer:
Baxter AG
Industriestrasse 57
A-1221 Vienna
Austria

This medicinal product is authorized in the Member states of the EEA under the following names:

Austria:
FEIBA 50, Evert Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Bulgaria:
FEIBA 50, Lymfocentrid, vialovaya razvedka za infuziya.

Croatia:
FEIBA 50, lymfocentrid, vialovaya razvedka za infuziju.

Cyprus:
FEIBA 50, lymfocentrid, vialovaya razvedka za infuziya.

Danmark:
FEIBA.

Estonia:
FEIBA.

Finland:
FEIBA.

Greece

FEIBA 50 U/ml polvo de inyección para solución intravenosa

Ireland

FEIBA 50 U/ml powder for solution for injection

Norway

Feiba

Romania

FEIBA 50 U/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Slovenia

FEIBA 50 U/ml prašek in topilica za raztopino za injiciranje

Spain

FEIBA 50 U/ml polvo y disolvente para solución para inyección

Sweden

Feiba 50 U/ml pulver och vätska för injektionslösning

This leaflet was last approved in 06/2017

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

Treatment should be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of coagulation disorders

Pharmacology

Dosage and duration of treatment depend on the severity of the haemostatic disorder, the localization and the extent of the bleeding as well as the clinical condition of the patient

Dosage and frequency of administration should always be guided by the clinical efficacy in each individual case

As a general guideline, a dose of 50 – 100 U FEIBA per kg body weight is recommended as an individual dose of 100 U/kg body weight and a maximum daily dose of 200 U/kg body weight must not be exceeded unless the severity of bleeding warrants and justifies the use of higher doses

Due to patient-specific factors the response to a bypassing agent can vary and in a given bleeding situation patients experiencing insufficient response to one agent may respond to another agent or vice versa. If sufficient response to one bypassing agent use of another agent should be considered

Pediatric use (children)
The experience in children under 6 years of age is limited. The same dose regimen as in adults should be adopted to the child's clinical condition

1) Spontaneous bleeding

Joint, muscle and soft tissue haemorrhage

A dose of 50 – 75 U/kg body weight at 12-hour intervals is recommended for minor to moderately severe bleeding. The treatment is to be continued until a clear improvement of the clinical symptoms, e.g. reduction of pain, decrease of swelling or increase of joint mobility occurs

For severe muscle and soft tissue bleeding, e.g. retroperitoneal haemorrhage, a dose of 100 U/kg body weight at 12-hour intervals is recommended

Mucous membrane haemorrhage

A dose of 50 U/kg body weight every 8 hours under careful monitoring of the patient (visual control of bleeding, repeated determination of haemostasis) is recommended. If the bleeding does not stop the dose may be increased to 100 U/kg body weight; however, a daily dose of 200 U/kg body weight must not be exceeded

Other severe haemorrhages

In severe haemorrhage, such as CNS bleeding, a dose of 100 U/kg body weight at 12-hour intervals is recommended. In individual cases FEIBA may be administered at 8-hour intervals until clear improvement of the clinical condition is achieved. The maximum daily dose of 200 U/kg body weight must not be exceeded

2) Surgery

In surgical interventions an initial dose of 100 U/kg body weight may be administered preoperatively and a further dose of 50 – 100 U/kg body weight may be administered after 6 – 12 hours. As a postoperative maintenance dose 50 – 100 U/kg body weight may be administered at 6 – 12-hour intervals. Dosage, dosage intervals and duration of the post- and postoperative therapy are guided by the surgical intervention, the patient's general condition and the clinical efficacy of each individual case. The maximum daily dose of 200 U/kg body weight must not be exceeded

3) Prophylaxis in hemophiliac patients with inhibitors

Prophylaxis of bleeding in patients with a high inhibitor titer and frequent haemorrhages after failed immune tolerance induction (ITI) or when an ITI is not considered

A dose of 75 – 100 U/kg body weight every 12 hours is recommended. In patients with a high inhibitor titer a dose of 100 U/kg body weight may be administered 2-3 times a day

Prophylaxis of bleeding in patients with a high inhibitor titer during an immune tolerance induction (ITI)

FEIBA may be administered concomitantly with factor VIII administration in a dosage range of 50 – 100 U/kg body weight to be administered until the factor VIII titer has decreased to < 2.5 U

* Bethesda Unit is defined as the amount of antithrombin which inactivates 50% of factor VIII activity in 2 hours at 37°C

4) Use of FEIBA in special patient groups

FEIBA was also used in combination with factor VIII concentrate in a long-term therapy to achieve a complete and permanent elimination of the factor VIII inhibitor

Monitoring

In case of inadequate response to treatment with the product it is recommended that a platelet count be performed because a sufficient number of functionally "active" platelets are considered to be necessary for the efficacy of the product

Due to the complex mechanism of action no direct monitoring of active ingredients is available. Coagulation tests such as the whole blood coagulation time (WBCT), the thromboplastin time (TTP) and the aPTT usually show only little correlation to the clinical efficacy. Therefore these tests have only significance in the monitoring of the therapy with FEIBA

Method of administration

FEIBA is to be administered slowly intravenously. An infusion rate of 2 U/kg body weight per minute must not be exceeded. FEIBA is to be administered immediately prior to administration. The infusion should be used immediately for the preparation does not contain preservatives. It is not suitable for patients who are allergic to any of the substances which are contained in the product. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

Therapy monitoring

Individual doses of 100 U/kg body weight and daily doses of 200 U/kg body weight must not be exceeded. Patients receiving 100 U/kg body weight or more must be monitored carefully, particularly for the development of DIC under acute domain, ischaemia and/or symptoms of other thrombotic or thromboembolic events. High doses of FEIBA should be administered only as long as strictly necessary – in order to stop a haemorrhage

If clinically significant changes in blood pressure or pulse rate, respiratory distress, coughing or chest pain occur the infusion is to be discontinued immediately and appropriate diagnostic and therapeutic measures are to be initiated. Significant laboratory parameters for DIC are a drop in fibrinogen, a drop of the fibrinolytic time under the presence of fibrinogen degradation products (FDP), an increase in D-Dimer and a count of platelets



pletion time, prothrombin time, or aPTT in patients with either hemophilia B or with acquired inhibitors to either VIII or with XI, the aPTT is prolonged by the clotting disease.

Administration of FEIBA to patients with either hemophilia B or with acquired inhibitors to either VIII or with XI, the aPTT is prolonged by the clotting disease.

Patients with either hemophilia B or with acquired inhibitors to coagulation factors VIII or XI treated with FEIBA may have increased bleeding tendency as well as increased risk of thrombosis at the same time.

Laboratory tests and clinical efficacy

In vitro tests such as aPTT, whole blood coagulation time, WBCT, and thromboelastograms (TEG) as proof of efficacy do not have to correlate with the clinical picture. Therefore, attempts to normalize these values by increasing the dose of FEIBA cannot be successful and are even to be strongly rejected because of the possible risk of triggering a DIC through overdosing.

Significance of the thrombocyte count

If the response to treatment with FEIBA is inadequate, maintaining a thrombocyte count is recommended since a sufficient number of functionally intact thrombocytes is necessary for the efficacy of FEIBA.

Treatment of hemophilia B patients with inhibitors

The experience in hemophilia B patients with factor IX inhibitors is limited due to the rarity of the disease. Five hemophilia B patients with inhibitors were treated with FEIBA during clinical trials which accompanied the clinical trials for surgical intervention in the prophylactic application of recombinant factor IX (rFIX) in hemophilia A or B patients with the factor VIII/IX inhibitors.

Of 101 PROPHIL 30 patients were treated and 47 factor IX inhibitors in 34 had an elimination of the hemophilic factor. The 17 patients in the prophylactic arm received 81, 35, 10, 14, 18 patients in the treatment arm were treated in the study, 10 patients in the prophylactic arm were treated in the study, 10 patients in the treatment arm were treated in the study, 10 patients in the prophylactic arm were treated in the study, 10 patients in the treatment arm were treated in the study.

The mean aPTT (range) was 36.5 (20-55) sec. In all types of bleeding episodes a capacity in the prophylactic arm (mean aPTT = 36) was less than that of patients in the treatment arm (mean aPTT = 45.7) who achieved a 9.3% reduction in mean aPTT between treatment arms.

In another controlled prospective non-interventional surveillance study of the prophylactic use of FEIBA (PFS-641-003 SURF) a total of 14 surgical procedures were performed in 20 patients. The majority of patients (18) were congenital hemophilia A patients with inhibitors; two were hemophilia B patients with inhibitors and three were patients with acquired hemophilia A with inhibitors. The course of FEIBA exposure ranged from 1 to 27 days with a mean of 9 days and a median of 6 days. The mean cumulative dose was 88,347 U and the median dose was 59,000 U. For hemophilia B patients with inhibitors the longest exposure to FEIBA was 21 days and the maximum dose applied was 7244 U.

In addition 26 case reports are available when FEIBA was used for treatment and prevention of bleeding episodes in hemophilia B patients with factor IX inhibitors. 104 hemophilia B patients with inhibitors who received prophylaxis for hemophilia B patients with inhibitors were treated prophylactically and eight hemophilia B patients with inhibitors were treated for surgical procedures.

There are 642 surgical reports on the use of FEIBA in the treatment of 244 patients with acquired inhibitors to factors VIII and IX.