KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FEIBA 500 U IV infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 500* ünite Faktör VIII İnhibitör By-pass Aktivitesine sahip 200-600 mg insan plazma proteini içerir.
FEIBA bileşiminde aktive Faktör VII yanında büyük bölümü aktif olmayan formda Faktör II, IX ve X bulunmaktadır. Her bir ünite FEIBA, 0,1 ünite kadar Faktör VIII koagülan antijeni (F VIII C:Ag) içerir. Kallikrein-kinin sisteminin faktörleri ancak eser miktarlarda bulunmaktadır.

* 1 ünite FEIBA içeren çözelti, yüksek titreli faktör-VIII plazmasının aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) tampon değerin (boş değer) %50'si kadar kısaltır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	160 mg
Sodyum sitrat	80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyonluk çözelti için kuru toz ve çözücüsü. Kuru toz beyaz, beyaza yakın veya soluk yeşil renktedir.
Sulandırıldıktan sonra oluşan çözeltinin pH'sı 6,5 ile 7,3 arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Faktör VIII inhibitörü olan hemofili A hastalarının spontan kanamalarında ve cerrahi operasyonları için
- Hemofili hastası olmayıp Faktör VIII'e karşı edinsel inhibitör gelişmiş hastaların spontan kanamalarında ve cerrahi operasyonlarında
- Yüksek yanıtlı inhibitörü olan (İnhibitör düzeyi>5BU veya inhibitör düzeyi<5BU ve faktör 8'in tekrar verilmesi sonrasında en az bir defa>5BU olan) sık eklem kanaması olan hemofili A hastalarının profilaksisinde

  Faktör IX eksikliği olan inhibitör geliştirmiş hastaların kanama tedavisi ve cerrahisi için

kullanılabilecek alternatiflerin azlığı ve ilacın etki mekanizması dikkate alındığında
- Eğer spesifik başka bir tedavisi mevcut değilse, inhibitör gelişmiş hemofili B hastalarında kanamaların tedavisinde ve cerrahisinde endikedir.

FEIBA tüm yaş gruplarında kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi koagülasyon bozuklukları konusunda uzman bir hekim tarafından başlatılmalı ve bu hekimin gözetiminde devam ettirilmelidir.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Pozoloji

Uygulanacak dozun miktarı, zamanlaması, uygulamanın ne kadar tekrarlanacağı ve tedavinin süresi, kanamanın şiddeti, yeri ve yayılımı yanında hastanın klinik durumuna göre değişir. Dozaj ve uygulama sıklığı her olguda klinik etkililiğe göre ayarlanmalıdır.

Genel olarak 50-100 Ünite/kg FEIBA dozu önerilmektedir; kanama şiddetinin daha yüksek doz kullanımını gerektirmediği durumlarda tek uygulamada 100 Ünite/kg ve günlük olarak 200 Ünite/kg dozları aşılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Çocuklarda kullanımı:

6 yaş altı çocuklardaki kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır. Çocuklarda klinik duruma göre erişkinlerdeki aynı doz şeması adapte edilmelidir.

1) Spontan kanamalar

Kas, eklem ve yumuşak doku kanamaları:

Küçük ve orta dereceli kanamalarda önerilen doz 12 saatlik aralarla 50-75 Ünite/kg'dır. Tedaviye, ağrının kaybolması, eklem şişkinliğinin azalması ya da hareketliliğinin artışı gibi klinik düzelme belirtileri görülene kadar devam edilmelidir.

Retroperitoneal kanama gibi büyük kas ve yumuşak doku kanamalarında önerilen doz 12 saatlik aralıklarla 100 Ünite/kg'dır.

Mukoza kanamaları:

Hasta dikkatle izlenerek (kanama bölgesi görülerek, hematokrit ölçümleri tekrarlanarak) 6 saatte bir 50 Ünite/kg önerilir. Kanama durmazsa, günde 200 Ünite/kg'nin üzerine çıkmamaya dikkat edilerek doz 100 Ünite/kg'a yükseltilebilir.

Diğer ciddi kanamalar:

Merkezi sinir sistemi kanamaları gibi ciddi kanamalarda 12 saatlik aralıklarla verilen 100

Ünite/kg dozu önerilir. Bazı hastalara FEIBA, belirgin klinik düzelme görülene kadar 6 saatlik aralarla uygulanabilir. Günlük en yüksek doz olan 200 Ünite/kg'lık doz aşılmamalıdır.

2) Cerrahi girişimler

Cerrahi girişimlerde başlangıç dozu olarak ameliyat öncesinde 100 Ünite/kg'lık bir doz ve 6-12 saat sonra 50-100 Ünite/kg'lık bir doz daha uygulanabilir. Postoperatif idame dozu olarak 6-12 saat aralıklarla 50-100 Ünite/kg'lık dozlar uygulanabilir; doz aralıkları ve ameliyat öncesi ve sonrası tedavinin süresi, uygulanan cerrahi girişime, hastanın genel durumuna ve bireysel olarak hastada sağlanan klinik etkinliğe göre belirlenir. (200 Ünite/kg'lık maksimum günlük doz aşılmamalıdır.)

3) İnhibitör gelişmiş hemofili A hastalarında profilaksi

- Yüksek inhibitör titresine sahip ve başarısız olmuş ITI (İmmün tolerans tedavisi) sonrası sık kanamaları olmuş hastalarda veya ITI düşünülmeyen hastalarda kanama profilaksisi: Günaşırı 70-100 Ünite/kg'lık bir doz önerilmektedir. Duruma göre doz günde 100 Ünite/kg'a yükseltilebilir ya da giderek azaltılabilir.

- Yüksek inhibitör titresine sahip hastalarda ITI (immün tolerans tedavisi) almaktayken görülen hastaların profilaksisi:

  FEIBA**,** faktör VIII inhibitör titresi <2 BU* (Bethesda Unit) oluncaya kadar günde iki kez 50-100 Ünite/kg dozunda ve faktör VIII uygulamasıyla eş zamanlı olarak kullanılabilir.

  * 1 Bethesda Ünitesi inkübe edilmiş (37°C'de 2 saat) plazmanın faktör VIII etkinliğinin %50'sini inhibe eden antikor düzeyi olarak tanımlanmıştır.

4) FEIBA'nın özel hasta gruplarında kullanımı

Faktör IX'a karşı inhibitör gelişmiş hemofili B hastalarındaki kullanımıyla ilgili Bölüm 5.1'e bakınız.

Faktör VIII inhibitörlerinin tam ve kalıcı olarak eliminasyonunu sağlamak için FEIBA, Faktör VIII konsantreleri ile kombine olarak uzun süreli tedavilerde de kullanılmıştır.

Tedavinin izlenmesi

FEIBA'nın etkili olabilmesi için hastada yeterli sayıda ve fonksiyonel olarak sağlam trombosit bulunması gerektiğinden FEIBA ile yürütülen tedaviye yanıt yetersizse bir trombosit sayımı yapılması önerilir.

FEIBA'nın etki mekanizmasının kompleks olmasından dolayı etkin maddenin doğrudan izlemi gerçekleştirilemez. Tam kan pıhtılaşma zamanı (WBCT), tromboelastogram (TEG, r değeri) ve aPTT değerlerinde genellikle ancak az bir azalma görülür ve klinik etkililik ile korelasyon göstermeyebilir. Bu nedenle FEIBA tedavisinin izlenmesinde bu testlerin önemi düşüktür (Bkz.

Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Ürünü aşağıda tarif edildiği şekilde sulandırarak kullanıma hazırlayınız ve intravenöz yoldan yavaş infüzyon yoluyla uygulayınız.

FEIBA, dakikada 2 Ünite/kg vücut ağırlığı infüzyon hızında infüze edilmelidir. Dakikada 2 Ünite/kg vücut ağırlığı infüzyon hızını iyi tolere eden hastalarda, daha sonraki infüzyonlarda hız, dakikada maksimum 10 Ünite/kg vücut ağırlığına kadar artırılabilir. Bkz. Bölüm 5.1.

FEIBA koruyucu içermediğinden uygulamadan hemen önce sulandırılmalı ve hazırlanan çözelti derhal kullanılmalıdır.

Bütün içerik çözünene kadar yavaşça çalkalayınız. FEIBA'nın tamamen çözünmüş olduğundan emin olunmalıdır; aksi takdirde cihazın filtresinden daha az etkin madde geçer.

Sulandırıldıktan sonra oluşan çözeltinin herhangi bir partikül içerip içermediği ve renk değişikliği olup olmadığı kontrol edilmelidir. Bulanık olan ya da tortu içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

Ambalajı açılmış ürün yeniden kullanılmamalıdır.
Steril bariyeri bozulan, ambalajı hasar görmüş ya da bozulma belirtisi gösteren ürünü kullanılmamalıdır.

Sulandırmak için yalnızca ambalajında bulunan enjeksiyonluk su ve sulandırma cihazı kullanılmalıdır. FEIBA kutusu dışındaki bir cihaz kullanılması durumunda uygun bir filtre (en az 149 mikrometre çapında deliği olan) kullanılmalıdır.

Sulandırıldıktan sonra buzdolabına koymayınız.

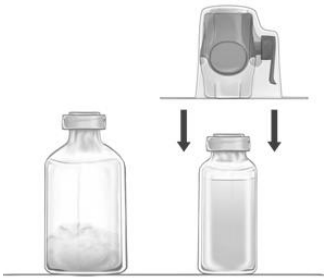
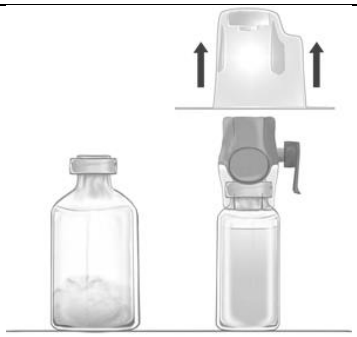
FEIBA'nın tamamen sulandırılmasından sonra enjeksiyonu veya infüzyonu derhal başlatılmalı ve sulandırmayı takip eden üç saat içinde tamamlanmalıdır.

Liyofilize flakonun BAXJECT II Hi-Flow cihaz kullanılarak sulandırılması:

1. Gerekliyse çözücü (enjeksiyonluk su) içeren açılmamış flakonu oda sıcaklığına (15°C – 25°C) kadar ısıtınız. Bu işlem için birkaç dakika süreyle ılık su banyosu (maksimum 37ºC) kullanılabilir.
2. Kuru toz ve çözücü flakonlarının koruyucu kapaklarını çıkarınız ve her ikisinin de lastik tıpalarını dezenfekte ediniz. Flakonları düz bir yere yerleştiriniz.
3. BAXJECT II Hi-Flow cihazının ambalajını, ambalajdaki kağıt kapağı çekerek cihazın içine dokunmadan açınız (Şekil a). Bu noktada transfer cihazını, ambalajın içinden çıkarmayınız.
4. Ambalajı ters çeviriniz ve şeffaf plastik delici kısmını çözücü flakonun tıpasına uygulayınız (Şekil b). Ambalajı kenarından tutarak BAXJECT II Hi-Flow cihazının üzerinden çıkarınız

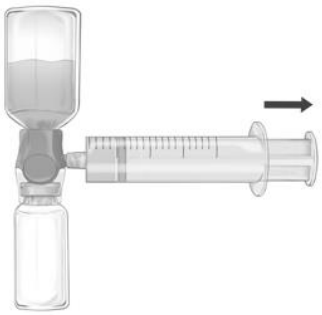
(Şekil c). BAXJECT II Hi-Flow cihazının üzerindeki mavi kapağı çıkarmayınız.

5. Çözücü flakon ve BAXJECT II Hi-Flow cihaz kombinasyonunu, çözücü flakon yukarıya gelecek şekilde çeviriniz. Diğer mor renkli plastik delici ucu, toz konsantrenin bulunduğu flakonun tıpasına uygulayınız. Çözücü vakum etkisiyle konsantrenin bulunduğu flakonun içerisine çekilecektir (Şekil d).
6. Bütün içerik çözünene kadar çalkalamadan hafifçe karıştırınız. FEIBA'nın tamamen çözünmüş olduğundan emin olunmalıdır; aksi takdirde, etkin madde cihazın filtresinden geçmeyecektir.

Şekil a	Şekil b	Şekil c
		

Enjeksiyon / İnfüzyon için talimatlar:

1. BAXJECT II Hi-Flow cihazındaki mavi koruyucu kapağı çıkarınız. Enjektörü BAXJECT II Hi- Flow cihazına iliştiriniz (ENJEKTÖRE HAVA ÇEKMEYİNİZ) (Şekil e). Ürünün enjektör ve BAXJECT II Hi-Flow cihazına iliştiğinden emin olmak için, bir luer kilitli enjektör kullanımı önemle tavsiye edilir. (Birleştirirken dur pozisyonuna kadar enjektörü saat yönünde çeviriniz.)
2. Bileşkeyi ters çeviriniz (FEIBA flakonu üstte kalacak şekilde). Pistonunu YAVAŞÇA geriye doğru çekerek FEIBA çözeltisini enjektöre çekiniz ve çekme sırasında ürünün enjektör ve BAXJECT II Hi-Flow cihazı arasındaki bağlantının sağlandığından emin olunuz (Şekil f).
3. Enjektörü çıkarınız.
4. Enjektörde ürün içinde köpük meydana gelirse, köpük geçene kadar bekleyiniz. Enjektördeki çözeltiyi kelebek infüzyon seti ile yavaşça intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulayınız.

Şekil d	Şekil e	Şekil f
		

Dakikada maksimum infüzyon hızı her kilogram için 10 ünite'yi aşmamalıdır.

FEIBA ile birlikte verilenlerden başka cihazlar kullanılıyorsa, yeterli bir filtrenin kullanıldığından emin olun**.**

Uygulama hızı:

Dakikada 10 Ünite/kg infüzyon hızı aşılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Karaciğer fonksiyon testleri bozulmuş olan hastalarda aktive koagülasyon faktörlerinin eliminasyonunun uzamasından dolayı yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gelişimi riski artar.

Pediyatrik popülasyon:

6 yaş altı çocuklardaki kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır. Çocuklarda klinik duruma göre erişkinlerdeki aynı doz şeması adapte edilmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

FEIBA'nın geriyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili yalnızca kısıtlı klinik çalışma verileri bulunmaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda alternatif terapötik bir tedavi varsa FEIBA kullanılmamalıdır:

- Ürünün içerdiği etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığın bulunması
- Dissemine İntravasküler Koagülasyon (yaygın damar içi pıhtılaşma; DIC)
- Akut tromboz veya emboli (miyokart infarktüsü dahil) (Bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Virüs güvenliği

FEIBA insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler, ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. FEIBA'da Varyant Creutzfeldt- Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimum olsa da varken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüslerin etkisi için önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirus B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal infeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

<u>İzlenebilirlik</u>

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

İnsan plazması kaynaklı faktör VIII inhibitörü ürünlerini düzenli/tekrarlayan şekilde alan hastalarda uygun aşılama (Hepatit A ve B'ye karşı) düşünülmelidir.

UYARILAR

<u>Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları</u>

FEIBA ürtiker, anjiyoödem, gastrointestinal belirtiler, bronkospazm ve hipotansiyon gibi alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ortaya çıkışını hızlandırabilir. Bu reaksiyonlar ciddi ve sistemik olabilir (örn. ürtiker ve anjioödem ile anafilaksi, bronkospazm ve kardiyak şok). Titreme, ateş ve hipertansiyon gibi diğer infüzyon reaksiyonları da raporlanmıştır.

Hastalar eritem, deri döküntüsü, yaygın ürtiker, kaşıntı, solunum zorluğu/dispne, göğüste

sıkışma hissi, genel bir keyifsizlik durumu, baş dönmesi/sersemlik hali, hafif bir düşmeden alerjik şoka değişen kan basıncı azalmaları gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir. Bir infüzyon/aşırı duyarlılık reaksiyonunun ilk belirti ve semptomlarında, FEIBA uygulaması durdurulmalı ve gerekli medikal tedavi başlatılmalıdır.

Ürüne veya bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen ya da kuşkulanılan hastalarda FEIBA'yı yeniden kullanmadan önce, hastadaki bilinen ya da kuşkulanılan aşırı duyarlılığın tipi (alerjik ya da alerjik olmayan) ile potansiyel düzeltici ve/veya önleyici tedaviler ya da alternatif terapötik ajanlar göz önünde bulundurularak yeniden kullanımdan sağlanacak faydalarla olası risk dikkatle karşılaştırılmalıdır.

İnhibitörler

Faktör VIII'e karşı nötralize edici antikor (inhibitörler) oluşumu, hemofili A hastalarının tedavisinde bilinen bir komplikasyondur. Bu inhibitörler genellikle faktör VIII prokoagülan aktiviteye yönelik olan IgG immünoglobülinleridir ve modifiye tetkik kullanılarak her ml plazmada Bethesda Ünitesi (BU) olarak ölçülür. İnhibitör gelişme riski, faktör VIII'e maruziyetin yanı sıra hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve bu risk ilk 50 maruziyet gününde en yüksek seviyededir; ancak risk yaygın görülmemesine rağmen yaşam boyu devam eder.

İnhibitör gelişiminin klinik önemi inhibitör titresine bağlı olacaktır; düşük titrenin teşkil ettiği yetersiz klinik yanıt riski, yüksek titreli inhibitörlere kıyasla daha az olacaktır.

Genel olarak, koagülasyon faktörü VIII ürünleri ile tedavi edilen tüm hastalar, uygun klinik gözlem ve laboratuvar testleri ile inhibitörlerin gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir. Eğer beklenen faktör VIII aktivitesinin plazma düzeylerine ulaşılamazsa veya yeterli doz ile kanama kontrol altına alınamazsa faktör VIII inhibitörü varlığı açısından test yapılmalıdır.
İnhibitör düzeyleri yüksek olan hastalarda faktör VIII tedavisi etkili olmayabilir ve diğer tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Böyle hastaların tedavisi hemofili ve faktör VIII inhibitörleri tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından yönlendirilmelidir.

Trombotik ve Tromboembolik Olaylar

FEIBA tedavisi sırasında yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), venöz tromboz, pulmoner embolizm, miyokard enfarktüsü ve inme dahil olmak üzere trombotik ve tromboembolik olaylar oluşmuştur.

Bu olayların bazıları 200 Ünite/kg/gün'den yüksek dozlarla ya da tromboembolik olayların olduğu diğer risk faktörlerinin (DIC, ileri aterosklerotik hastalık, ezilme yaralanması veya sepsis gibi) bulunduğu hastalarda görülmüştür. Eş zamanlı rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa) kullanılan hastalarda tromboembolik olay gelişim riski artabilir. FEIBA'nın yüksek dozlarında trombotik ve tromboembolik olayların riski artabilir.

Böyle risk faktörlerinin olası varlığı her zaman doğumsal ve edinsel hemofili hastalarında

düşünülmelidir.

FEIBA artmış tromboembolik komplikasyon riski olan hastalarda, sadece hiçbir terapötik alternatif olmaması durumunda ve dikkatle kullanılmalıdır. Tromboembolik komplikasyon riskinin arttığı durumlar; bunlar ile sınırlı olmamak üzere: hastanın özgeçmişinde koroner kalp hastalığı, karaciğer hastalığı, DIC, arteriyel veya venöz tromboz bulunması, hastanın post-operatif immobilizasyon döneminde bulunması ile hastanın geriyatrik hasta veya yeni doğan olmasıdır.

FEIBA ile yapılan klinik çalışmalarda trombotik mikroanjiopati (TMA) bildirilmemiştir. TMA vakaları deneklerin ani gelişen kanamalara yönelik aldıkları tedavi rejiminin bir parçası olarak FEIBA kullanılan emisizumab çalışmasında bildirilmiştir. FEIBA'nın emisizumab alan hastalarda ani kanamalar için güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır.

Bu nedenle, emisizumaba maruz kalan hastalarda FEIBA için yarar-risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir ve hastalar hekimleri tarafından yakından izlenmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5).

Trombotik ve tromboembolik olayların işaret ve semptomları görülür görülmez infüzyon hemen durdurulmalı ve uygun tanısal ve terapötik önlemler uygulanmaya başlanmalıdır.

Kanamanın ciddiyeti daha yüksek doz kullanımını gerektirmedikçe, tek uygulamada 100 Ünite/kg ve günlük 200 Ünite/kg dozları aşılmamalıdır. Ürün kanamayı durdurmak için kullanıldığında, terapötik başarıyı sağlamak için sadece kesin olarak gerektiği süre boyunca verilmelidir.

Tedavinin İzlenmesi

Tek uygulamada 100 Ünite/kg'lık ve günlük olarak 200 Ünite/kg'lık dozlar aşılmamalıdır. 100 Ünite/kg ve üzeri dozların uygulandığı hastalar dikkatle, özellikle de DIC ve/veya akut koroner iskemi semptomlarının gelişimi ve diğer trombotik veya tromboembolik olayların semptomları açısından izlenmelidir. Yüksek dozlarda FEIBA ancak kesin olarak gerektiği süre boyunca - kanama durana kadar - kullanılmalıdır.

Kan basıncı veya kalp atım hızında klinik olarak anlamlı değişiklikler, solunum zorluğu, öksürük ya da göğüs ağrısı ortaya çıkarsa infüzyon derhal durdurulmalı, uygun tanı ve tedavi önlemler uygulanmaya başlanmalıdır. Fibrinojen düzeylerinde bir azalma olması, trombosit sayısında bir azalma olması ve/veya fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinin (FDP) ortaya çıkması DIC açısından anlamlı laboratuvar parametreleridir. Diğer DIC göstergeleri arasında trombin zamanı, protrombin zamanı ve aPTT'nin açık bir şekilde uzaması bulunur. İnhibitörlü hemofili hastalarında veya faktör VIII, faktör IX ve/veya faktör XI'e karşı kazanılmış inhibitörü olan hastalarda aPTT, altta yatan hastalığa bağlı olarak uzayabilir.

FEIBA tedavisi uygulanan inhibitörlü hemofili hastalarında veya koagülasyon faktörlerine

karşı kazanılmış inhibitörleri olan hastalarda aynı zamanda kanamaya eğilim ve tromboz riski artabilir.

Laboratuvar testleri ve klinik etkililik

Etkililiğin kanıtı olabilecek aPTT, tam kan pıhtılaşma zamanı (WBCT) ve tromboelastogram (TEG) gibi *in vitro* testlerle klinik tablonun korelasyon göstermesi şart değildir. Bu nedenle bu değerleri normale döndürmek için FEIBA dozu arttırılmamalıdır; aksine olası bir aşırı doza bağlı DIC olayını tetikleyebilme riski nedeniyle kesinlikle dozun arttırılmaması gerekir.

Trombosit sayısının önemi

FEIBA'nın etkili olabilmesi için hastada yeterli sayıda ve fonksiyonel olarak sağlam trombosit bulunması gerektiğinden FEIBA ile yürütülen tedaviye yanıt yetersizse bir trombosit sayımı yapılması önerilir.

ÖNLEMLER

Trombotik ve Tromboembolik Komplikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda FEIBA yalnızca uygun koagülasyon faktörü konsantreleri kullanılarak yapılan tedaviye yanıt beklenmediğinde, örneğin yüksek bir inhibitör titresi varlığı ve yaşamı tehdit edebilen boyutta (örn. travma veya ameliyat sonrası) bir kanama veya kanama riski varsa kullanılabilir:

- Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC): Laboratuvar bulgularının ve/veya klinik semptomların bulunması.
- Karaciğer hasarı: Aktive koagülasyon faktörlerinin klerensinin uzamasından dolayı karaciğer işlevleri bozulmuş hastalarda DIC gelişmesi riski artmıştır.
- Koroner kalp hastalığı, akut tromboz ve/veya embolizm.

FEIBA kullanan hastalar DIC, akut koroner iskemi ve diğer trombotik ve tromboembolik olayların işaret ve semptomlarının gelişimi açısından izlenmelidir. Trombotik ve tromboembolik olayların ilk işaret ve semptomları görülür görülmez infüzyon hemen durdurulmalı ve uygun tanısal ve terapötik önlemler uygulanmaya başlanmalıdır.

By-pass Ajanlarına Karşı Yetersiz Yanıt

Hastaya özel faktörler nedeniyle by-pass yapan bir ajana yanıt değişik olabilmekte ve belirli bir kanama durumunda bir ajanla yetersiz yanıt alınan hastalarda, başka bir ajanla yanıt alınabilmektedir. By-pass yapan bir ajanla yetersiz yanıt alınması durumunda, diğer bir ajanın kullanılması düşünülmelidir.

Anamnestik Yanıt

İnhibitörlü hastalarda FEIBA uygulanması başlangıçta inhibitör düzeylerinde "anamnestik" bir yükselmeye yol açabilmektedir. FEIBA uygulamaya devam edildiğinde, inhibitörler zamanla

azalabilir. Klinik ve yayınlanmış veriler FEIBA'nın etkililiğinin azalmadığını öngörmektedir.

Laboratuvar Testleri ile Etkileşim

Yüksek dozda FEIBA uygulaması, pasif olarak geçen Hepatit B yüzey antikorlarının geçici yükselişi, serolojik testlerde pozitif sonuçların yanlış yorumlanmasına neden olabilir.

FEIBA, kan grubu izohemaglütininleri (anti-A ve anti-B) içermektedir. Antikorların eritrosit antijenlerine (örn. A, B, D) pasif transmisyonu, antiglobülin testi (Coombs testi) gibi alyuvar antikorlarına yönelik bazı serolojik testlerle etkileşime girebilir.

Pediyatrik popülasyon

Vaka raporları ve kısıtlı klinik çalışma verileri FEIBA'nın 6 yaş altı çocuklarda kullanılabileceğini göstermektedir. Çocuklarda klinik duruma göre erişkinlerdeki aynı doz şeması adapte edilmelidir.

Geriyatrik popülasyon

FEIBA'nın geriyatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili yalnızca kısıtlı klinik çalışma verileri bulunmaktadır.

İnhibitörlü hemofili B hastalarında profilaktik kullanım

Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle hemofili B hastalarındaki kanamanın profilaksisinde FEIBA uygulamasıyla ilişkili olarak ancak kısıtlı klinik veri (vaka raporu olarak 6 hasta ve 090701 profilaksi çalışmasında 1 hasta ve PASS-EU-006 çalışmasında 1 hasta) bulunmaktadır.

Enfeksiyöz ajanların bulaşması

İnsan kanı ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için alınan standart önlemler arasında, donörlerin seçimi, bireysel bağışların ve plazma havuzlarının belirli enfeksiyon göstergeleri için takibi ve virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için etkili üretim aşamalarının kullanılması yer almaktadır. Buna rağmen insan kanı ya da plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında, enfeksiyon ajanlarının bulaşma olasılığı tam olarak ortadan kaldırılamayabilir. Bu durum henüz bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüsler ve diğer hastalık etkenleri için de geçerlidir.

Alınan önlemlerin HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüslerle HAV gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir. Alınan önlemlerin Parvovirüs B19 gibi bazı zarfsız virüslere karşı etkisi ise kısıtlıdır. Parvovirus B19 virüsü en ciddi olarak gebe kadınları (fetusda enfeksiyona neden olabilmektedir), immün yetmezlikli hastaları veya artmış eritrosit döngüsü olan hastaları (örn. hemolitik anemi durumu) etkilemektedir.

Yardımcı maddeler ile ilişkili durumlar

FEIBA her flakonunda yaklaşık 40 mg sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu miktar, bir yetişkin için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alımının %2'sine eşdeğerdir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

FEIBA ve rekombinant Faktör VIIa, antifibrinolitiklerin veya emisizumabın kombine ve ardışık kullanımı ile ilgili yeterli ve kontrollü çalışmalar yürütülmemiştir. Traneksamik asit ve aminokaproik asit gibi sistemik antifibrinolitikler FEIBA tedavisinde birlikte kullanıldığında tromboembolik olayların olasılığı dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, FEIBA uygulamasından sonra yaklaşık 6 ila 12 saatlik sürede antifibrinolitikler kullanılmamalıdır.

Rekombinant Faktör VIIa ile eş zamanlı kullanımı durumunda, mevcut *in vitro* verilere ve klinik gözlemlere göre olası bir ilaç etkileşimi (potansiyel olarak tromboembolik olay gibi advers olaylarla sonuçlanan) göz ardı edilemez.

Emisizumab ile yürütülen iki klinik çalışmada, emisizumab profilaksisi alan 23 katılımcıya 78 ani kanamanın tedavisi için FEIBA da uygulanmıştır. 78 kanamanın 59'u, TMA komplikasyonları olmaksızın ≤ 2 gün boyunca ortalama günlük ≤ 100 U/kg/gün dozuyla tedavi edilmiştir. 78 kanamanın 19'u > 1 gün boyunca > 100 U/kg/gün ile tedavi edilmiştir ve 3 hastada TMA komplikasyonu meydana gelmiştir (bu hastaların 2'sine aynı kanama olayı için rFVIIa da uygulanmıştır) (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
FEIBA'nın rekombinant faktör VIIa ya da antifibrinolitik ile birlikte veya ardışık kullanımına dair yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur (pediyatik ve özel popülasyonlar dahil).

Pediyatrik popülasyon
FEIBA'nın rekombinant faktör VIIa ya da antifibrinolitik ile birlikte veya ardışık kullanımına dair yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur (pediyatrik ve özel popülasyonlar dahil).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığında doktorunu bilgilendirmesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır. Doğum kontrol yöntemleri ile herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. Hekim FEIBA'nın ve bazı hormonal kontraseptiflerin protrombotik risklerini göz önünde bulundurarak uygun bir kontrasepsiyon yöntemine karar vermelidir.

Gebelik dönemi
FEIBA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-

veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. FEIBA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hekimler potansiyel riskleri değerlendirmeli ve gebelik döneminde artan tromboembolik olay riski ve artan DIC riski ile ilişkili hamilelik komplikasyon riskini göz önünde bulundurarak sadece açıkça gerekliyse FEIBA reçete etmelidir. Dikkatli tıbbi izlem gereklidir.

Parvovirüs B19 enfeksiyonu ile ilgili bilgi için Bölüm 4.4'e bakınız.

Laktasyon dönemi
FEIBA'nın emziren kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Koagülasyon faktörleri büyük protein molekülleridir; bu nedenle anne sütündeki miktarı çok düşük olacaktır. Bununla birlikte, herhangi bir veri bulunmadığından, hekimler potansiyel riskleri değerlendirmeli ve doğum sonrası dönemde artan tromboembolik olay riskini göz önünde bulundurarak sadece açıkça gerekliyse FEIBA reçete etmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
FEIBA ile hayvan üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir ve kontrollü klinik çalışmalarda FEIBA'nın fertilite üzerindeki etkileri belirlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
FEIBA'nın araç ve makine kullanımı yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
Aşırı duyarlılık ya da alerjik reaksiyonlar (bunlar arasında anjiyoödem, infüzyon bölgesinde yanma ve batma, titreme, sıcak basması, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, kan basıncında düşme, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum yer alabilir) nadiren gözlenmiştir ve bazı olgularda şiddetli anafilaksiye kadar ilerleyebilir (şok dahil).

İlgili aşırı duyarlılık reaksiyonları ile birlikte, fare, sığır ve/veya hamster proteinine karşı antikor gelişini çok nadiren gözlenmiştir.

FEIBA da dahil olmak üzere faktör VIII ile tedavi edilmiş hemofili A hastalarında nötralize edici antikorlar (inhibitörler) gelişebilir (bkz. bölüm 5.1). Bu tür inhibitörler oluşursa, durum, yetersiz klinik yanıt şeklinde kendini gösterebilir. Bu gibi durumlarda uzman hemofili merkezleriyle bağlantı kurulması önerilmektedir.

Bu bölümde sunulan advers reaksiyonlar, kanama öyküsü olan pediyatrik ve yetişkin hastaların tedavisi için Hemofili A veya B hastalarında ve Faktör VIII veya IX'a inhibitörlü hastalarda

FEIBA ile yürütülen çalışmaların yanı sıra pazarlama sonrası deneyimlerden raporlanmıştır. Bir çalışma ayrıca Faktör VIII'e karşı inhibitör gelişmiş hemofili hastalarında (49 hastadan 2'si) yürütülmüştür. Ek olarak advers reaksiyonlar arasında kanadıkça tedavi ile profilaktik tedaviyi karşılaştıran üçüncü bir çalışmada görülen advers reaksiyonlar da yer almaktadır.

Advers ilaç reaksiyonlarının sıklık sınıflandırması şu şekildedir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek, izole raporlar dahil (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	*Faktör VIII inhibisyonu (HTGH)
Yaygın olmayan:	*Faktör VIII inhibisyonu (TGH)
Bilinmiyor:	Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC)
	İnhibitör düzeyinde yükselme (anamnestik yanıt)[(a)]

*Sıklık, şiddetli hemofili A hastalarının yer aldığı, tüm FVIII ürünleriyle ilgili çalışmalara dayanmaktadır.
HTGH (Daha önce hiç tedavi görmemiş hastalar) TGH (Daha önce tedavi görmüş hastalar)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın:	Aşırı duyarlılık[c]
Bilinmiyor:	Ürtiker
	Anafilaktik reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:	Başağrısı[c]
	Baş dönmesi / sersemlik hali[b]
Bilinmiyor:	Parestezi
	Hipoestezi
	Trombotik inme
	Embolik inme
	Uykuya meyil (Somnolans)
	Tat alma bozukluğu (Disguzi)

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor:	Miyokard infarktüsü
	Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın:	Hipotansiyon[c]

Bilinmiyor:	Tromboz
	Venöz tromboz
	Arteriyel tromboz
	Embolizm (tromboembolik komplikasyonlar)
	Hipertansiyon
	Yüz ve boyunda kızarma (flushing)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor:	Pulmoner embolizm
	Bronkospazm
	Hırıltılı soluk alıp verme
	Öksürük
	Zorlu soluk alıp verme (dispne)

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor:	Kusma
	Diyare
	Karında rahatsızlık hissi
	Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:	Döküntü[c]
Bilinmiyor:	Yüzde hissizlik
	Anjiyoödem
	Ürtiker
	Kaşıntı (Prurit)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor:	Enjeksiyon yerinde ağrı
	Halsizlik
	Sıcaklık hissi
	Titreme
	Ateş yükselmesi
	Göğüste ağrı
	Göğüste rahatsızlık hissi

Araştırmalar

Yaygın:	Hepatit B yüzey antikorunun pozitifleşmesi[c]
Bilinmiyor:	Kan basıncında düşme, fibrin D-dimerinde artış

(a) MedDRA sınıflandırma sisteminde yer almayan inhibitör düzeyinde yükselme (anamnestik yanıt) FEIBA uygulanmasından sonra mevcut inhibitör düzeylerinde olan yükselmedir (bkz. Bölüm 4.4).

(b) Orijinal ve profilaksi çalışmalarında raporlanan advers ilaç reaksiyonudur. Yalnızca profilaksi çalışmasında bulunan sıklıktır.

(c) Profilaksi çalışmalarında raporlanan advers ilaç reaksiyonudur. Yalnızca profilaksi çalışmasında bulunan sıklıktır.

Sınıf reaksiyonları
Plazma kaynaklı ürünlere karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının diğer semptomlarına letarji ve huzursuzluk dahildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
FEIBA'nın yüksek dozları trombotik ve tromboembolik olayların riskini ((DIC), miyokard infarktüsü, venöz tromboz ve pulmoner embolizm dahil) arttırabilir. Raporlanan tromboembolik advers olayların bazıları 200 Ünite/kg'dan yüksek dozlarda veya tromboembolik olaylar için diğer risk faktörleri olan hastalarda meydana gelmiştir. Trombotik ve tromboembolik olayların işaret ve semptomları görülürse, infüzyon hemen durdurulmalı ve uygun tanısal ve terapötik önlemler uygulanmaya başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Antihemorajikler, kan koagülasyon faktörleri

ATC kodu: B02BD03

FEIBA yetmişli yılların başlarında geliştirilmiş ve hem *in vitro*, hem de *in vivo* olarak Faktör VIII inhibitörü by-pass edici etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen, etki mekanizması hala bilimsel tartışma konusudur. Aktivite ölçümlerinde bulunduğu üzere FEIBA, potensinden bağımsız olarak hemen hemen eşit miktarlarda prokoagülan (protrombin FVII, FIX, FX) ve antikoagülan (protein C) protrombin kompleksi zimojenlerinden oluşur; prokoagülan enzim içeriği nispeten düşüktür. Dolayısıyla FEIBA, protrombin kompleksi faktörlerinin proenzimlerini içerirken, en fazlası FVIIa olacak şekilde bunların aktivasyon ürünlerinin küçük miktarlarını içermektedir.

Günümüzdeki bilimsel çalışmalar, FEIBA'nın etki mekanizmasında aktive protrombin kompleksinin spesifik bileşenleri, protrombin (Faktör II) ve aktive Faktör X'un (Faktör Xa) rolü bulunduğuna işaret etmektedirler.

FEIBA, kanamaları trombin üretimini uyararak ve kolaylaştırarak kontrol altına alır; bu sürecin kritik aşaması protrombinaz kompleksinin oluşumudur. Bir dizi *in vitro* ve *in vivo* biyokimyasal çalışmada, FEIBA'nın aktivitesinde FXa ve protrombinin kritik bir rolü olduğu gösterilmiştir. FEIBA'nın en önemli hedefinin protombinaz kompleksi olduğu bulunmuştur. FEIBA, protrombin ve FXa dışında, inhibitör gelişmiş hemofili hastalarında hemostazı kolaylaştırabilen diğer protrombin kompleksi proteinlerini de içerir.

İnhibitör gelişmiş hemofili B hastalarının tedavisi

Hastalığın nadir görülüyor olması nedeniyle, faktör IX'a karşı inhibitör gelişmiş hemofili B hastalarında deneyim kısıtlıdır. FEIBA, gereksinime göre, profilaktik olarak ya da cerrahi girişimlerde kullanılan klinik çalışmalarda toplam beş inhibitör gelişmiş hastada kullanılmıştır:

İnatçı yüksek titreli inhibitörü olan hemofili A ya da B hastalarında gerçekleştirilen prospektif açık etiketli ve paralel tasarımlı randomize bir klinik çalışmada (090701, PROOF), 36 hasta 12 ay ± 14 gün profilaktik tedavi ya da gereksinim halinde tedavi alacak şekilde randomize edilmiştir. Profilaksi kolundaki 17 hastaya günaşırı 85 ± 15 Ünite/kg FEIBA uygulanmış; geri kalan 19 hastaya ise gereksinim halinde hekimin belirlediği miktarlarda FEIBA uygulanmıştır. Gereksinim halinde tedavi alan gruptaki iki inhibitörlü hemofili B hastası ve profilaksi grubundaki bir hemofili B hastası tedavi edilebilmiştir.

Tüm kanama tipleri için ortanca ABR (yıllık kanama sıklığı) profilaksi grubunda (ortanca ABR = 7,9), gereksinime göre uygulamanın yapıldığı gruptakinde bulunandan (ortanca ABR= 28,7) daha düşüktü; buna göre ortanca ABR açısından iki tedavi kolu arasındaki rakam %72,5'luk bir azalmaya karşılık geliyordu.

FEIBA'nın perioperatif dönemde kullanıldığı bir başka prospektif girişimsel olmayan gözetim çalışmasında (PASS-INT-003, SURF) 23 hastada toplam 34 cerrahi işlem uygulandı. Hastaların büyük bölümü (18 hasta) inhibitör gelişmiş hemofili A hastasıydı. Kalan hastaların ikisi inhibitör gelişmiş hemofili B hastası ve üçü inhibitör gelişmiş kalıtsal olmayan (kazanılmış) hemofili A hastasıydı. FEIBA'ya maruziyet süresi 1 ile 28 gün idi (ortalama 9 gün, ortanca 8 gün). Ortalama kümülatif doz olarak 88,347 Ünite (ortanca kümülatif doz = 59,000 Ünite) kullanıldı. İnhibitör gelişmiş hemofili B hastaları için en uzun FEIBA maruziyet süresi 21 gün ve uygulanan maksimum doz 7324 Ünite idi.

Bu çalışmalara ek olarak literatürde faktör IX inhibitörlü hemofili B hastalarındaki kanamaların tedavi ve önlenmesi için FEIBA'nın kullanıldığı 48 hasta bildirilmiştir. Bunlardan 34'ü inhibitörlü hemofili B hastalarında gereksinime göre, altısı profilaktik olarak ve sekizi ise cerrahi girişim sırasında FEIBA kullanılan vakadır.

İnhibitör gelişen hemofili hastalarında normal veya %50 azaltılmış hacimde sulandırılan ve daha hızlı infüzyon hızlarındaki FEIBA'nın tolere edilebilirliği ve güvenliliği prospektif, açık etiketli ve randomize çapraz geçişli bir çalışmada (091501) araştırılmıştır. Otuz üç hasta tedavi edilmiş ve yirmi sekiz hasta çalışmayı tamamlamıştır. Çalışmada FEIBA, %50 azaltılmış

hacimde (100 U/ml konsantrasyon) sulandırılmış ve tüm hastalar için 85 Ünite/kg ± 15 Ünite/kg etiketli dozda 2, 4 ve 10 Ünite/kg/dakika infüzyon hızlarında IV olarak infüze edilmiştir. Birincil sonlanım noktaları, standartta %50 azaltılmış hacim (artan konsantrasyon) ve artan infüzyon hızlarında tolere edilebilirlik ve güvenlilik olmuştur. Çalışma, hem daha yüksek konsantrasyonun (100 U/ml) hem de daha yüksek infüzyon hızlarının (4 ve 10 Ünite/kg/dak) iyi tolere edildiğini ve güvenlik profilinin, 85 Ünite/kg ± 15 Ünite/kg etiketli dozda karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. Standart 2 Ünite/kg/dakika infüzyon hızında %50 azaltılmış hacim (artmış konsantrasyon) alan hastalarda, aynı infüzyon hızıyla normal hacmi (50 U/ml konsantrasyonu) alanlara kıyasla ilişkili tedaviyle ortaya çıkan advers olayların (TEAE'ler) benzer oranları görülmüştür. İnfüzyon hızı 4 Ünite/kg/dakika'da herhangi bir ilişkili TEAE bildirilmemiştir. İnfüzyon hızı 10 Ünite/kg/dakika'da %50 oranında azaltılmış hacim (100 U/ml) alan hastalarda, ilişkili, ciddi olmayan 1 TEAE yaşanmıştır. Ayrıca 4 ve 10 U/kg/dakika artırılmış infüzyon hızlarında %50 azaltılmış hacim (konsantrasyon artışı) alan hastalarda herhangi bir ciddi TEAE, herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu, herhangi bir infüzyon yeri reaksiyonu, herhangi bir trombotik TEAE veya ilacın kesilmesine veya çalışmanın bırakılmasına yol açan herhangi bir TEAE yaşanmamıştır. Genel olarak, çalışmada görülen TEAE'ler, inhibitör gelişen hemofili hastalarında FEIBA'nın bilinen güvenlilik profiliyle tutarlı olmuştur.

FEIBA'nın açık, kontrolsüz, girişimsel olmayan gözlemsel bir ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasında (PASS-EU-006), 73'ü inhibitör gelişen hemofili A ve 2'si inhibitör gelişen hemofili B hastası olmak üzere 75 hasta (ortalama yaş 34,8; 70 erkek ve 5 kadın), FEIBA ile tedavi edilmiştir. Konjenital hemofili hastası olan 65 hastanın 63'ünün konjenital hemofili A'sı ve 2'sinin konjenital hemofili B'si bulunmaktadır. Başlangıçta profilaksi için 43 hastaya FEIBA ve kanama başladıktan sonraki tedavi için 32 hastaya FEIBA reçete edilmiştir. 11 ay ile 11 yaş arasındaki 6 pediyatrik hastada ve 13 ile 16 yaş arası 5 adolesanda daha yüksek infüzyon hızları (> 2 U/kg/dak) kullanılmıştır.

İnfüzyon hızı > 10 Ünite/kg/dak olan 2 hastada (her ikisi de pediyatrik) 129 infüzyon (%40,3), infüzyon hızı > 4 ve ≤ 10 Ünite/kg/dak olan 7 hastada (4 pediyatrik; 3 adolesan) 26 infüzyon (%8,1), infüzyon hızı > 2 ve ≤ 4 Ünite/kg/dak olan 7 hastada (3 pediyatrik; 4 adolesan) 135 infüzyon (%42,2) ve infüzyon hızı ≤ 2 Ünite/kg/dak olan 3 hastada (1 pediyatrik; 2 adolesan) 30 infüzyon (%9,4) olmak üzere 7 pediyatrik ve 6 adolesan hastada mevcut bir infüzyon hızında 320 infüzyon gerçekleştirilmiştir.

FEIBA'nın faktör IX, X, XI ve XIII'e karşı kazanılmış inhibitörleri olan hastalarda kullanımıyla ilgili izole raporlar da bulunmaktadır.

Nadir durumlarda, FEIBA von Willebrand faktörü inhibitörü bulunan hastalarda da kullanılmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

FEIBA'nın etki mekanizması halen kesin olarak bilinmediğinden, farmakokinetik özellikleri hakkında kesin yargılarda bulunmak mümkün değildir.

Dağılım:

FEIBA'nın etki mekanizması halen kesin olarak bilinmediğinden, farmakokinetik özellikleri hakkında kesin yargılarda bulunmak mümkün değildir.

Biyotransformasyon:

FEIBA'nın etki mekanizması halen kesin olarak bilinmediğinden, farmakokinetik özellikleri hakkında kesin yargılarda bulunmak mümkün değildir.

Eliminasyon:

FEIBA'nın etki mekanizması halen kesin olarak bilinmediğinden, farmakokinetik özellikleri hakkında kesin yargılarda bulunmak mümkün değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

FEIBA'nın etki mekanizması halen kesin olarak bilinmediğinden, hastalardaki karakteristik özellikleri hakkında kesin yargılarda bulunmak mümkün değildir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler):

Bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

FEIBA'nın normal farelere, FVIII knockout farelere ve sıçanlara, insanlarda önerilen günlük maksimum dozun üzerinde uygulandığı (>200 Ünite/kg) akut toksisite çalışmalarına göre, FEIBA ile ilişkili yan etkilerin büyük oranda ürünün farmakolojik özelliklerinden kaynaklanan hiperkoagülasyonun sonucunda ortaya çıktığı sonucuna varılabilir.

Hayvanlarda, heterolog proteinlere karşı gelişen antikorların sonucu etkilemesi nedeniyle, tekrarlayan doz toksisite çalışmaları mümkün değildir.

İnsan kanındaki pıhtılaşma faktörlerinin karsinojen ya da mutajen olarak görülmemelerinden dolayı, özellikle heterolog türlerde deneysel çalışmaların yapılmasına gerek duyulmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz:
Sodyum klorür
Sodyum sitrat

Çözücü:
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

FEIBA, bölüm 6.6'da bahsedilen çözücüsü dışında başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Tüm kan pıhtılaşma faktör preparatlarında geçerli olduğu gibi, başka ilaçlarla karıştırılması etkililik ve toleransta bozulmalara neden olabilir. Uygulama diğer ilaçların da kullanıldığı bir venöz uygulama setinden yapılıyorsa, FEIBA infüzyonu öncesi ve sonrası venöz uygulama setinin, izotonik sodyum klorür gibi uygun çözeltilerle yıkanması önerilmektedir.

İnsan plazmasından elde edilen koagülasyon faktörleri belli enjeksiyon/infüzyon cihazlarının iç yüzeyleri tarafından adsorbe edilebilirler. Bu durum tedavinin başarısız olması ile sonuçlanabilir. Bu nedenle FEIBA ile sadece onaylanmış plastik infüzyon cihazları kullanılmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Rekonstitüye edildikten sonra oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) 3 saat boyunca kimyasal ve fiziksel kullanımda stabilitesi kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan, rekonstitüsyon metodu mikrobiyal kontaminasyon riskini (kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar) engellemediği sürece, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanımdaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Rekonstitüye edilmiş çözelti buzdolabında saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Işıktan korumak amacıyla orijinal ambalajı içerisinde saklanmalıdır. Rekonstitüsyon sonrasında ilacın saklanması için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FEIBA kuru toz; yüzeyi muamele edilmiş Tip I hidrolitik renksiz cam flakon içinde sunulmaktadır

Çözücü; yüzeyi muamele edilmiş Tip I hidrolitik renksiz cam flakon içinde sunulmaktadır.

Flakonlar, bütil lastik tıpa ve koruyucu kapakla kapalıdır.

Ambalaj içeriği:

- 1 adet liyofilize toz içeren flakon
- 1 adet 5 mL enjeksiyonluk su içeren çözücü flakon
- 1 adet Baxject II Hi-Flow cihazı (iki flakondaki ürünün birbiriyle karıştırılarak bir enjektöre alınmasını sağlayan iğnesiz transfer cihazı)
- 1 adet tek kullanımlık enjektör
- 1 adet kelebek iğne (enjeksiyon için kanatlı set).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Ambalajı açılmış ürün yeniden kullanılmamalıdır.

Steril bariyeri bozulan, ambalajı hasar görmüş ya da bozulma belirtisi gösteren ürün kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Levent-Şişli/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2016/125

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.02.2016
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ