

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FEIBA 500 E/1000 E, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

FEIBA is verkrijgbaar als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Elke injectieflacon bevat 200 – 600 mg (400 – 1200 mg) totale proteïnen met een bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor van 500 E² (1000 E).

De eindoplossing bevat een activiteit van ongeveer 25 E/ml (verpakkingsgrootte van 500 E) of 50 E/ml (verpakkingsgrootte van 1000 E) als het opgelost is met 20 ml gesteriliseerd water voor injecties.

FEIBA bevat factoren II, IX en X, voornamelijk in niet-geactiveerde vorm, alsook geactiveerde factor VII; coagulerend factor VIII-antigeen (FVIII C:Ag) is aanwezig in een concentratie tot 0,1 E per eenheid FEIBA. De factoren van het kallikreïne-kininesysteem zijn slechts in uiterst geringe mate aanwezig.

Hulpstoffen met bekend effect: natrium:

FEIBA bevat ongeveer 80 mg natrium pro injectieflacon.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het product is verkrijgbaar als gevriesdroogd poeder of brosse vaste stof met een witte tot gebroken witte of lichtgroene kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

FEIBA is aangewezen voor de behandeling en de preventie van bloedingen en als substitutietherapie bij chirurgische ingrepen in geval van:

- hemofilie A met factor VIII-inhibitor;
- hemofilie B met factor IX-inhibitor.

FEIBA wordt ook gebruikt in combinatie met factor VIII-concentraat voor langdurige behandeling om doorbraakbloeding tijdens inductie van immuuntolerantie te voorkomen.

Bij ernstige levensbedreigende bloedingen kan FEIBA worden gebruikt voor de behandeling van patiënten zonder hemofilie met verworven inhibitoren tegen factor VIII.

In opzichzelfstaande gevallen is FEIBA ook gebruikt bij patiënten met een inhibitor tegen de von Willebrandfactor.

² Eén eenheid FEIBA is de hoeveelheid bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor die de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) van plasma met hoge titer aan factor VIII-inhibitoren verkort tot 50 % van de bufferwaarde.

Tabel 1. Aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met factor VIII-inhibitoren

TITER AAN INHIBITOREN (BE/ml*)	Reactie op de toediening van factor VIII	Lichte tot matige bloeding	Ernstige tot vitale bloeding, ingreep
< 5	Zwakke responder	FVIII of FEIBA	FVIII of FEIBA
	Sterke responder	FEIBA	FEIBA
5 – 10	Zwakke responder	FVIII of FEIBA	FEIBA
	Sterke responder	FEIBA	FEIBA
> 10	Zwakke responder	FEIBA	FEIBA
	Sterke responder	FEIBA	FEIBA

* Eén Bethesda-eenheid (BE) wordt gedefinieerd als de hoeveelheid antistof die 50 % van de FVIII-activiteit van normaal vers humaan plasma remt na een incubatietijd van 2 uur bij 37°C.

Aangezien een enkele dosis FEIBA veel kleinere hoeveelheden coagulerend factor VIII-antigeen bevat dan een factor VIII-concentraat, verdient het de voorkeur dat FEIBA gebruikt wordt voor de behandeling van patiënten met een sterke responder, zelfs als deze patiënten een lage titer aan inhibitoren hebben.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie.

Dosering

De dosering en de duur van de behandeling zijn afhankelijk van de ernst van de bloedstollingsstoornis, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

De toe te dienen dosis en de frequentie van toediening moeten steeds per patiënt worden bepaald op basis van de klinische werkzaamheid.

Doorgaans wordt een dosis aanbevolen van 50 tot 100 eenheden FEIBA per kg lichaamsgewicht. Een dosis van 100 E/kg lichaamsgewicht en een maximale dagelijkse dosis van 200 eenheden per kg lichaamsgewicht mag echter niet worden overschreden, tenzij de ernst van de bloedingen het gebruik van hogere doses rechtvaardigt. Zie rubriek 4.4.

Om bloedingen in het kader van profylaxe te voorkomen, dient om de twee dagen (3 tot 4 keer per week) 85 ± 15 eenheden per kg lichaamsgewicht (70 tot 100 eenheden per kg lichaamsgewicht) te worden toegediend. De dosis dient te worden aangepast aan de klinische respons van de patiënt.

De dosering is niet afhankelijk van de titer aan inhibitoren bij de patiënt. Aangezien het succes van een behandeling met FEIBA kan verschillen van patiënt tot patiënt, zijn de aanbevolen doseringen louter informatief als algemene richtlijnen te beschouwen.

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen jonger dan zes jaar is beperkt; het doseringsschema van volwassenen dient te worden aangepast aan de klinische toestand van het kind.

1. Bloedingen

Therapeutische indicaties	Dosis (E/kg)	Frequentie van de doses (uur)
Gewrichtsbloedingen, spierbloedingen en bloedingen in zachte weefsels	50 tot 75 E/kg De behandeling voortzetten totdat er duidelijke tekenen van klinische verbetering waar te nemen zijn	Om de 12 uur

Lichte tot matige bloedingen	zoals vermindering van het oedeem, vermindering van pijn of beweeglijkheid van het gewricht.	
Spierbloeding of bloeding in zachte weefsels Ernstige bloeding	100 E/kg	Om de 12 uur
Bloedingen van de slijmvliezen	50 E/kg met zorgvuldig medisch toezicht van de patiënt (controle van de plaats van de bloeding, herhaalde hematocrietbepalingen). Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot 100 E/kg	Om de 6 uur. De maximale toegestane dagelijkse dosis van 200 E/kg niet overschrijden.
Andere ernstige bloedingen, zoals bloedingen van het centrale zenuwstelsel (CZS)	100 E/kg	Om de 12 uur In bepaalde gevallen kan het nodig blijken het toedieningsinterval terug te brengen tot 6 uur, totdat de klinische toestand verbeterd is – de maximale dagelijkse dosis mag echter nooit worden overschreden.

2. Chirurgische ingrepen

Bij chirurgische ingrepen wordt een dosis aanbevolen van 50 tot 100 eenheden FEIBA per kg lichaamsgewicht om de 6 uur.

3. Preventieve behandeling

	FVIII	FEIBA	TOEDIENINGS- INTERVALLEN	DUUR VAN DE BEHANDELING
Fase 1	75 – 100 E/kg	40 – 60 E/kg	2 maal per dag	tot het gehalte aan FVIII-inhibitoren verminderd is tot ongeveer 1,0 BE/ml* (0,5 oude Oxfordeenheden/ml)**
Fase 2	75 – 100 E/kg	---	2 maal per dag	tot er geen inhibitoren meer waarneembaar zijn
Fase 3	75 – 100 E/kg	---	1 tot 2 maal per dag	tot een normale halfwaardetijd en een normale <i>in-vivorecovery</i> verkregen worden

* KASPER C., EWING N.P., *Experience with the bethesda assay and other methods of inhibitor detection*, in MARIANI G., RUSSO M.A., MANDELLI F. (eds): *Activated Prothrombin Complex Concentrates*, Praeger, New York 1982, pp. 17-30.

** BRACKMANN H.H.: *The treatment of inhibitors against factor VIII by continuous treatment of factor VIII and activated prothrombin complex concentrates*, in MARIANI G., RUSSO M.A., MANDELLI F. (eds): *Activated Prothrombin Concentrates*, Praeger, New York 1982, pp. 194, 205.

Controle

Vanwege de complexiteit van het werkingsmechanisme is er geen enkele directe controle van de werkzame bestanddelen beschikbaar.

Stollingstests zoals de stollingstijd van volbloed (WBCT) en de geactiveerde cefalinetijd (APTT) tonen doorgaans slechts een lichte verkorting en correleren meestal niet met de klinische resultaten. Daarom

kunnen deze tests slechts in beperkte mate worden gebruikt om de behandeling te controleren en te volgen. Zie rubriek 4.4.

Globale hemostasetests zoals het trombo-elastogram (TEG) of de trombinegeneratietest (TGA) kunnen nuttige hulpmiddelen zijn om de behandeling te controleren en te optimaliseren.

In geval van onvoldoende reactie op de behandeling met het product, wordt aanbevolen een telling van het aantal bloedplaatjes uit te voeren, want een voldoende aantal intacte en functionele bloedplaatjes wordt noodzakelijk geacht voor de werkzaamheid van het product.

Wijze van toediening

Het preparaat wordt opgelost, waarna de oplossing langzaam intraveneus via injectie of infusie toegediend wordt. Het wordt aanbevolen niet meer dan 2 eenheden FEIBA per kg lichaamsgewicht per minuut toe te dienen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

4.3. Contra-indicaties

FEIBA mag niet worden toegediend in de volgende situaties, als er therapeutische alternatieven beschikbaar zijn.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Diffuse intravasale stolling (DIS)
- Acute trombose of embolie (waaronder myocardinfarct)

Zie rubriek 4.4.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

WAARSCHUWINGEN

Trombo-embolische voorvallen

Trombo-embolische voorvallen, waaronder diffuse intravasale stolling (DIS), veneuze trombose, longembolie, myocardinfarct en cerebrovasculair accident (CVA) hebben zich voorgedaan tijdens de behandeling met FEIBA.

Veel van deze voorvallen zijn opgetreden bij doses hoger dan 200 E/kg/dag of bij patiënten met andere risicofactoren (met name diffuse intravasale stolling (DIS), atherosclerose in een gevorderd stadium, crush-letsel, septikemie) voor trombo-embolische voorvallen. Patiënten die een gelijktijdige behandeling met recombinant factor VIIa krijgen, kunnen een verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen hebben. Bij patiënten met aangeboren of verworven hemofilie (ongeacht op welke leeftijd) moet altijd rekening gehouden worden met de mogelijke aanwezigheid van dergelijke factoren of andere risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen.

In onderstaande gevallen mag FEIBA uitsluitend worden toegediend wanneer een behandeling met het concentraat van de geschikte stollingsfactor dreigt te mislukken in geval van bijvoorbeeld een verhoogde titer aan inhibitoren en een levensbedreigende bloeding of in geval van een risico op bloedingen (posttraumatisch of postoperatief).

- Diffuse intravasale stolling (DIS): serologische resultaten en/of klinische symptomen.
- Leveraandoening: door de vertraagde klaring van geactiveerde stollingsfactoren is het risico op ontwikkeling van DIS bij patiënten met leverinsufficiëntie verhoogd.
- Coronaire hartaandoeningen, acute trombose en/of embolie

Gevalen van TMA zijn gemeld tijdens een klinische studie van emicizumab, waarin patiënten FEIBA kregen in het kader van een behandelingsprotocol voor doorbraakbloedingen. De veiligheid en werkzaamheid van FEIBA voor de behandeling van doorbraakbloedingen bij patiënten die emicizumab krijgen, zijn niet vastgesteld. Als FEIBA moet worden gebruikt bij een patiënt die een profylactische behandeling met emicizumab krijgt, moet rekening worden gehouden met de voordelen en risico's. Als wordt overwogen om een behandeling met FEIBA toe te dienen aan patiënten die emicizumab krijgen, moeten ze nauwlettend worden gecontroleerd door hun arts. In klinische studies van FEIBA zijn geen gevallen van trombotische micro-angiopathie (TMA) gemeld.

Allergische overgevoeligheid

Zoals bij elk intraveneus proteïneproduct, kunnen allergische overgevoeligheidsreacties worden waargenomen bij de toediening van FEIBA, waaronder urticaria, angio-oedeem, gastro-intestinale voorvallen, bronchospasme en hypotensie; deze reacties kunnen ernstig en gegeneraliseerd zijn (bijv. anafylaxie met urticaria en angio-oedeem, bronchospasme en circulatoire shock). Andere infuusgerelateerde reacties zoals rillingen, pyrexie en hypertensie zijn eveneens gemeld. Milde reacties kunnen onder controle gehouden worden met antihistaminica.

Bij de eerste tekenen of symptomen van een infuusgerelateerde reactie/overgevoeligheidsreactie moet de toediening van FEIBA worden onderbroken en moet gepaste medische zorg worden ingesteld.

Als wordt overwogen om patiënten met een vermoedelijke of bekende overgevoeligheid voor FEIBA of een van de hulpstoffen ervan opnieuw bloot te stellen aan FEIBA, moeten het verwachte voordeel en het risico van een nieuwe blootstelling zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Daarbij moet rekening worden gehouden met het type vermoedelijke overgevoeligheid van de patiënt (allergisch of niet-allergisch), waaronder een mogelijke corrigerende en/of profylactische behandeling of alternatieve therapeutische middelen.

Controle van de behandeling

Enkele doses FEIBA van 100 eenheden per kg lichaamsgewicht en dagelijkse doses FEIBA van 200 eenheden per kg lichaamsgewicht mogen niet worden overschreden. Patiënten die FEIBA toegediend hebben gekregen, moeten worden gecontroleerd en gevolgd op de ontwikkeling van diffuse intravasale stolling (DIS) of tekenen van acute coronaire ischemie en tekenen of symptomen van andere trombo-embolische voorvallen. Bij gebruik om een bloeding te stoppen, mag FEIBA niet langer worden toegediend dan de tijd die nodig is om het therapeutische doel te bereiken.

Bij duidelijke klinische wijzigingen van bloeddruk en polsslag, ademnood, pijn op de borst en hoesten moet de infusie van FEIBA onmiddellijk worden stopgezet en moet er worden overgegaan tot geschikte diagnostische en therapeutische maatregelen. De biologische parameters van DIS omvatten een daling van het fibrinogeen, een vermindering van het aantal bloedplaatjes en/of de aanwezigheid van fibrine- of fibrinogeenafbraakproducten.

Verworven inhibitoren

Patiënten zonder hemofilie met verworven inhibitoren tegen stollingsfactoren kunnen terzelfder tijd bloedingsneiging en een verhoogd risico op trombose vertonen.

Serologische tests en klinische werkzaamheid

In-vitro-tests om de werkzaamheid van FEIBA te controleren, waaronder de APTT, de stollingstijd van volbloed (WBCT) en het trombo-elastogram (TEG), hoeven noodzakelijkerwijs niet te correleren met de klinische werkzaamheid van FEIBA. Om deze reden en om inductie van DIS door overdosering te voorkomen, mag nooit worden getracht de waarden van deze tests te normaliseren door een verhoging van de FEIBA-dosering.

Betekenis van het aantal bloedplaatjes

In geval van een ontoereikende respons op de behandeling met FEIBA is het aangewezen dat het aantal bloedplaatjes bepaald wordt, omdat een voldoende aantal functioneel intacte bloedplaatjes waarschijnlijk noodzakelijk is voor de werkzaamheid van FEIBA.

Standaardmaatregelen om overdracht van ziekteverwekkers te voorkomen

Selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers, en doeltreffende virusinactivatie-/virusverwijderingsstappen in het productieproces behoren tot de standaardmaatregelen om infecties te voorkomen als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen kan het risico op overdracht van ziekteverwekkers niet helemaal worden uitgesloten wanneer geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma toegediend worden. Dat geldt tevens voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

Deze maatregelen worden beschouwd als doeltreffend tegen ingekapselde virussen zoals hiv, HBV en HCV, en tegen niet-gekapselde virussen zoals HAV. Deze maatregelen kunnen van geringe waarde zijn tegen niet-gekapselde virussen zoals parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en personen met immuundeficiëntie of een toegenomen productie van rode bloedcellen (zoals bij hemolytische anemie).

Geschikte vaccinatie moet worden overwogen voor patiënten die regelmatig/herhaaldelijk plasma-afgeleide stollingsfactorconcentraten, waaronder FEIBA, toegediend krijgen. Vaccinatie tegen hepatitis A en B is aangeraden.

VOORZORGEN

Uiteenlopende reacties op middelen met bypassactiviteit

Vanwege de specifieke factoren van elke patiënt, kan de reactie op een middel met bypassactiviteit variëren en is het mogelijk dat patiënten die in een bepaalde situatie met een bloeding onvoldoende op een middel reageren, wel reageren op een ander middel. In geval van onvoldoende reactie op een middel met bypassactiviteit, moet het gebruik van een ander middel in overweging worden genomen.

Anamnestiche reacties

Toediening van FEIBA aan patiënten met inhibitoren kan een initiële ‘anamnestiche’ toename van de titer aan inhibitoren veroorzaken. Als de toediening van FEIBA wordt voortgezet, moet de titer aan inhibitoren na verloop van tijd dalen. Gepubliceerde klinische gegevens wijzen erop dat de werkzaamheid van FEIBA niet verminderd is.

Interferentie met laboratoriumonderzoeken

Na toediening van FEIBA kan een tijdelijke stijging van hepatitis B-oppervlakteantilichamen door passieve overdracht leiden tot een verkeerde interpretatie van positieve resultaten van serologische tests.

FEIBA bevat bloedgroep isohemagglutinines (anti-A en anti-B). Passieve overdracht van antilichamen gericht tegen erythrocytaire antigenen, bijv. A, B, D, kan interfereren met bepaalde serologische tests voor onderzoek naar antilichamen tegen rode bloedlichaampjes, bijvoorbeeld de antiglobulinetest (Coombs-test). Herhaalde toediening met korte intervallen van hoge doses van FEIBA kan hemolyse optreden.

Pediatrie patiënten

Gevalsverslagen en beperkte gegevens uit klinische studies wijzen erop dat FEIBA kan worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Bij patiënten met aangeboren of verworven hemofilie (ongeacht op welke leeftijd) moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijke aanwezigheid van risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen (**zie rubriek 4.4**).

Profylactisch gebruik

Er zijn weinig klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van FEIBA voor de profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie.

FEIBA 500 E/1000 E bevat ongeveer 80 mg natrium (berekend) per injectieflacon. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 80 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen geschikte en goed gecontroleerde studies uitgevoerd over gecombineerd of opeenvolgend gebruik van FEIBA en recombinant factor VIIa, antifibrinolytica of emicizumab.

Het wordt niet aanbevolen antifibrinolytica zoals tranexaminezuur en epsilon-aminocapronzuur in combinatie met FEIBA te gebruiken.

Bij gebruik van systemische antifibrinolytica, zoals tranexaminezuur en aminocapronzuur gedurende een behandeling met FEIBA, moet rekening worden gehouden met het risico op trombo-embolische voorvallen. Daarom mogen antifibrinolytica niet worden gebruikt binnen 6 tot 12 uur na toediening van FEIBA.

Bij gelijktijdig gebruik met recombinant FVIIa, en volgens beschikbare *in-vitro*-gegevens en klinische waarnemingen, kan een geneesmiddeleninteractie optreden (in staat om bijwerkingen zoals een trombo-embolisch voorval te veroorzaken).

De klinische ervaring die werd opgedaan tijdens een klinische studie van emicizumab wijst erop dat de mogelijkheid van een geneesmiddeleninteractie met emicizumab bestaat wanneer FEIBA wordt gebruikt in het kader van een behandelingsprotocol voor doorbraakbloedingen (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van FEIBA bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

De zwangerschap en de postpartumperiode worden gekenmerkt door een verhoogd risico op trombose en verschillende zwangerschapscomplicaties zijn in verband gebracht met een verhoogd risico op DIS.

FEIBA wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

De veiligheid van het gebruik van FEIBA tijdens de borstvoeding is niet vastgesteld.

Er moet worden besloten om ofwel de borstvoeding ofwel de behandeling te onderbreken, waarbij rekening dient te worden gehouden met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

De effecten van FEIBA op de vruchtbaarheid zijn niet vastgesteld.

Zie rubriek 4.4 voor meer informatie over een infectie met parvovirus B19.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen in de tabel zijn gebaseerd op meldingen na het in de handel brengen en tijdens de eerste studies die met FEIBA zijn uitgevoerd (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin LJ. et al., 1981) voor de behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie A of B met inhibitoren van factor VIII of factor IX en in een gerandomiseerde, prospectieve studie van profylaxe (090701) ter vergelijking van profylaxe met behandeling indien nodig.

De frequenties van de bijwerkingen zijn geklasseerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA (versie 18.0)	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Diffuse intravasale stolling (DIS)	Niet bekend
	Stijging van de titer aan inhibitoren (anamnestische reactie) ^{*.a}	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie Overgevoeligheid ^c	Niet bekend Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie	Niet bekend
	Cerebrale trombose	Niet bekend
	Cerebrale embolie	Niet bekend
	Somnolentie [*]	Niet bekend
	Duizeligheid ^b	Vaak
	Dysgeusie [*] Hoofdpijn ^c	Niet bekend Vaak
Hartaandoeningen	Myocardinfarct	Niet bekend
	Tachycardie	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Trombose	Niet bekend
	Veneuze trombose	Niet bekend
	Arteriële trombose	Niet bekend
	Hypotensie ^c	Vaak
	Hypertensie	Niet bekend
	Blozen	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Longembolie	Niet bekend
	Bronchospasme	Niet bekend
	Piepende ademhaling	Niet bekend
	Hoesten	Niet bekend
	Dyspneu [*]	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken	Niet bekend
	Diarree	Niet bekend
	Abdominaal ongemak	Niet bekend
	Misselijkheid [*]	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angio-oedeem	Niet bekend
	Urticaria	Niet bekend
	Jeuk	Niet bekend
	Erytheem ^c	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats	Niet bekend
	Malaise	Niet bekend
	Gevoel van warmte	Niet bekend
	Rillingen [*]	Niet bekend
	Pyrexie [*]	Niet bekend
	Pijn op de borst [*]	Niet bekend
	Pijnlijk gevoel in de borstkas [*]	Niet bekend
Onderzoeken	Resultaat van hepatitis B-opppervlakteantilichamen positief ^c	Vaak
	Verhoogde waarde D-dimeer	<u>Niet bekend</u>

* Frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald. De bijwerkingen zijn gemeld in de eerste studies die met FEIBA zijn uitgevoerd (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin LJ. et al., 1981).

^a Stijging van de titer aan inhibitoren (anamnestische reactie) [is geen MedDRA-term] is een stijging van de voorgaande bepalingen van titers aan inhibitoren die zich voordoet na de toediening van FEIBA. Zie rubriek 4.4.

^b Bijwerkingen gemeld in de eerste studies die zijn uitgevoerd met FEIBA (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin LJ. et al., 1981) en in de studie van profylaxe (090701). De gerapporteerde frequentie is afkomstig uit de studie van profylaxe.

^c Bijwerkingen gemeld in de studie van profylaxe (090701). De gerapporteerde frequentie is afkomstig uit de studie van profylaxe.

Een snelle intraveneuze injectie of infusie kan leiden tot stekende pijn en gevoelloosheid in het gezicht en de ledematen alsook een daling van de bloeddruk.

Trombo-embolische voorvallen kunnen optreden na toediening van een hogere dan de aanbevolen maximale dagelijkse dosis en/of na langdurige toediening. Zie rubriek 4.4.

Andere symptomen van overgevoelighedsreacties op uit humaan plasma bereide producten zijn lethargie en rusteloosheid.

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare ziekteverwekkers, zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Bepaalde gemelde trombo-embolische voorvallen doen zich voor bij doses hoger dan 200 E/kg. In geval van tekenen of symptomen van een trombo-embolisch voorval, dient de infusie onmiddellijk te worden stopgezet en moeten specifieke diagnostische en therapeutische maatregelen worden genomen.

Zie rubriek 4.4.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geactiveerd protrombinecomplex tegen factor VIII-antistoffen.

ATC-code: B02BD03.

De werking van FEIBA is gebaseerd op de inductie van een toereikende bloedstolling tijdens de stollingscascade wanneer factor VIII (en factoren IX, XI en XII alsook – met uitzondering van factor V – alle andere factoren) niet langer nodig zijn voor trombinevorming. Ondanks intens onderzoek van Baxalta en andere onafhankelijke instellingen is het echter tot op heden niet mogelijk om het desbetreffende werkingsmechanisme te preciseren.

Het is mogelijk dat de farmacodynamische werking van FEIBA gebaseerd is op de protrombinaseactiviteit van humane bloedplaatjes. Deze activiteit is geïnduceerd door een complex van factor X of IX plus fosfolipiden of door een factor VIII-antigeen dat met inactiverende werking van de inhibitor beschermd wordt door een fosfolipide.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische gegevens van het product kunnen niet definitief worden gepreciseerd omdat de desbetreffende werkzame bestanddelen plasmaproteïnen, enzymen of moleculaire bestanddelen zijn met een tot op heden onbekende structuur en metabolisme.

De duur van de werking kan worden bepaald via stollingstests. De klinische werkzaamheid correleert echter niet altijd met de resultaten van deze tests.

Jaren van klinische ervaring tonen echter aan dat toedieningsintervallen van 6 tot 12 uur tussen de doses aanbevelenswaardig zijn.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit studies van acute toxiciteit uitgevoerd bij knock-out muizen met inhibitoren van factor VIII en bij normale muizen en ratten behandeld met doses die hoger waren dan de maximale dagelijkse dosis voor de mens (> 200 E/kg lichaamsgewicht) kan worden geconcludeerd dat de bijwerkingen van FEIBA voornamelijk het gevolg zijn van hypercoagulatie, veroorzaakt door de farmacologische eigenschappen van het product.

Studies van toxiciteit bij herhaalde dosering zijn niet uit te voeren bij dieren vanwege interferentie met de vorming van antilichamen tegen heteroloog eiwit.

Aangezien humane plasma-eiwitten geen tumorogene of mutagene effecten vertonen, worden experimentele studies, voornamelijk bij heterologe soorten, niet nodig geacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder:

- natriumchloride;
- natriumcitraat.2H₂O.

Oplosmiddel:

- gesteriliseerd water voor injecties.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen worden gemengd. Uitsluitend de bijgeleverde infusiesets mogen worden gebruikt.

Stollingsfactoren verkregen uit humaan plasma kunnen worden geadsorbeerd door binnenoppervlakken van bepaalde typen injectie/infusiesystemen. In dat geval kan de therapie mislukken. Het gebruik van FEIBA moet dus worden uitgevoerd met injectie/infusiesystemen van goedgekeurd plastic.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar.

Na bereiding moet het product onmiddellijk worden gebruikt. De gereconstitueerde oplossing dient niet in de koelkast bewaard te worden.

Gebruik FEIBA niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket en de verpakking na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

FEIBA wordt geleverd in injectieflacons met een nominale sterkte van 500 E en 1000 E bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor, die moet worden opgelost in 20 ml gesteriliseerd water voor injecties.

Het poeder en het oplosmiddel worden geleverd in injectieflacons (injectieflacon met poeder: hydrolytisch type II-natronkalkglas met behandeld oppervlak; injectieflacon met oplosmiddel: hydrolytisch type I-natronkalkglas met behandeld oppervlak). De injectieflacons zijn afgesloten met een butylrubber stop en een beschermkapje.

Elke verpakking bevat:

- 1 injectieflacon met FEIBA 500 E/1000 E – poeder voor oplossing voor intraveneuze toediening, afgesloten met een rubber stop;
- 1 injectieflacon met 20 ml gesteriliseerd water voor injecties, afgesloten met een rubber stop;
- 1 BAXJECT II Hi-Flow, een naaldloos hulpmiddel voor reconstitutie om geneesmiddelen uit twee injectieflacons te mengen en over te brengen naar een spuit;
- 1 wegwerpspuit;
- 1 wegwerpnaald;
- 1 vleugelnaald met klem (injectieset met vleugeltjes).

of

- 1 injectieflacon met FEIBA 500 E/1000 E – poeder voor oplossing voor intraveneuze toediening, afgesloten met een rubber stop;
- 1 injectieflacon met 20 ml gesteriliseerd water voor injecties, afgesloten met een rubber stop;
- 1 filternaald;
- 1 transfernaald;
- 1 ontluchtingsnaald;
- 1 wegwerpspuit;
- 1 wegwerpnaald;
- 1 vleugelnaald met klem (injectieset met vleugeltjes).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om de FEIBA-oplossing te bereiden, mogen uitsluitend het ingesloten gesteriliseerde water voor injecties en het hulpmiddel voor reconstitutie worden gebruikt. FEIBA moet onmiddellijk vóór gebruik worden opgelost, waarna de oplossing onmiddellijk moet worden gebruikt (het preparaat bevat geen conserveermiddelen). Beweeg voorzichtig totdat alle materiaal opgelost is. Controleer goed of FEIBA volledig opgelost is. Als dat niet het geval is, kan het actieve materiaal de filter niet passeren.

Na reconstitutie moet de oplossing vóór de toediening visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes of een verandering van de kleur.

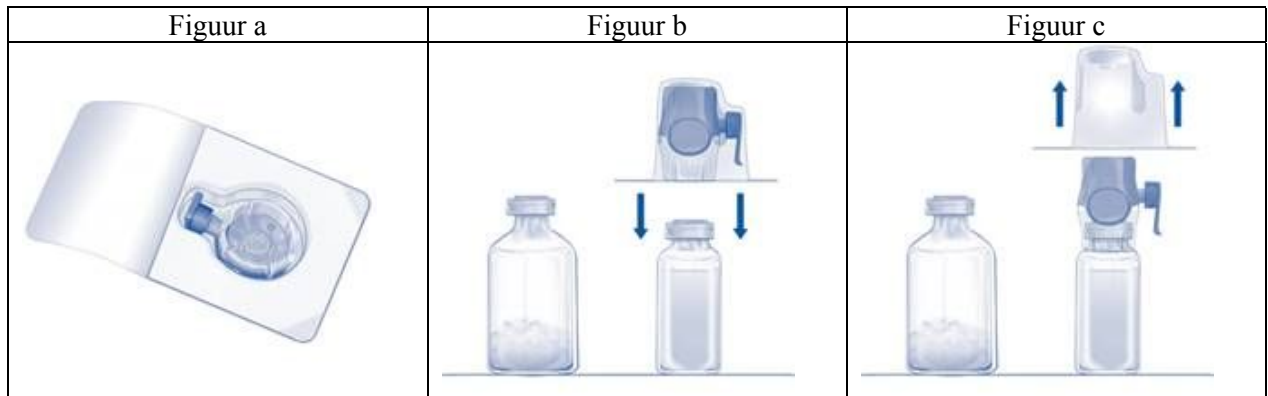
Troebele oplossingen of oplossingen met neerslag mogen niet worden gebruikt. Niet gebruiken als het naaldloze hulpmiddel voor reconstitutie of de transfernaald, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.

Het wordt aanbevolen om de gemeenschappelijke veneuze lijnen te spoelen met een geschikte oplossing zoals een isotone fysiologische zoutoplossing.

Reconstitutie van het poeder voor oplossing voor injectie met de BAXJECT II Hi-Flow – pas een aseptische techniek toe

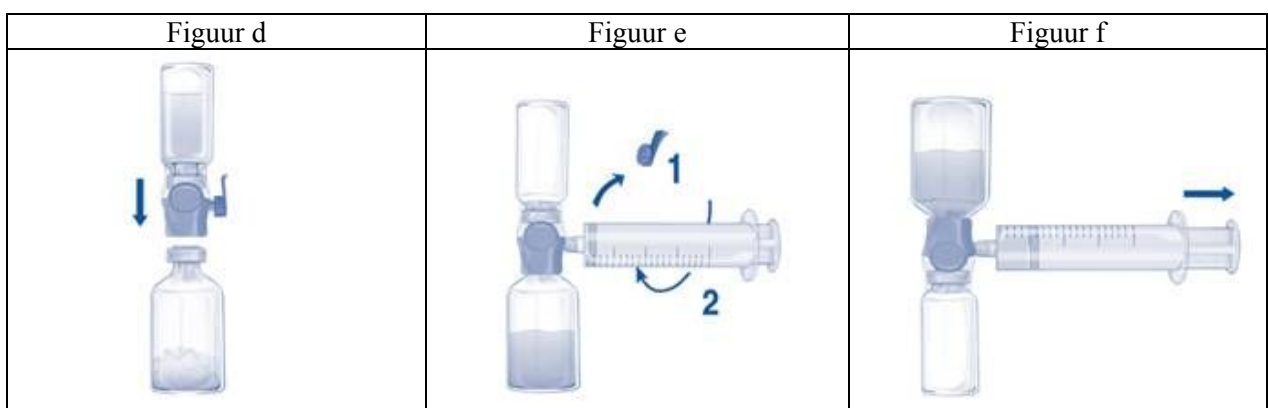
1. Warm de ongeopende injectieflacon met oplosmiddel (gesteriliseerd water voor injecties) op tot kamertemperatuur (15 °C – 25 °C), met gebruik van bijvoorbeeld een waterbad gedurende enkele minuten (maximaal 37 °C) indien nodig.
2. Verwijder het beschermkapje van de injectieflacon met FEIBA en de injectieflacon met oplosmiddel, en reinig de rubber stop van beide injectieflacons. Plaats de injectieflacons op een vlakke ondergrond.
3. Verwijder de papieren beschermfolie van de verpakking zonder de inhoud aan te raken om de verpakking van de BAXJECT II Hi-Flow te openen (figuur a). Neem het transferhulpmiddel in dit stadium niet uit de verpakking.

4. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel (figuur b). Houd de rand van de verpakking vast en verwijder de verpakking van de BAXJECT II Hi-Flow (figuur c). Laat het blauwe beschermkapje op de BAXJECT II Hi-Flow zitten.
5. De BAXJECT II Hi-Flow is bevestigd op de injectieflacon met oplosmiddel. Draai het geheel om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de zachtpaarse plastic spike van de BAXJECT II Hi-Flow door de stop van de injectieflacon met FEIBA. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met FEIBA (figuur d).
6. Beweeg voorzichtig, zonder te schudden, totdat alle materiaal volledig opgelost is. Controleer of FEIBA volledig opgelost is, anders kan het actieve materiaal de filter niet passeren.



Instructies voor injectie/infusie

1. Verwijder het blauwe beschermkapje van de BAXJECT II Hi-Flow. Sluit de spuit goed aan op de BAXJECT II Hi-Flow GEEN LUCHT OPZUIGEN IN DE SPIJT (figuur e). Om een goede aansluiting van de spuit op de BAXJECT II Hi-Flow te verzekeren, wordt het gebruik van een spuit met luer-lock ten zeerste aanbevolen (bij het ineenzetten de spuit met de wijzers van de klok mee draaien totdat de stoppositie is bereikt).
2. Draai het systeem om zodat het opgeloste materiaal zich bovenaan bevindt. Trek de zuiger LANGZAAM achteruit om de FEIBA-oplossing in de spuit op te zuigen en zorg ervoor dat de spuit tijdens de hele duur van het opzuigen goed op de BAXJECT II Hi-Flow aangesloten blijft (figuur f).
3. Koppel de spuit los.
4. Wacht in geval van schuimvorming in de spuit totdat het schuim verdwenen is. Injecteer langzaam de oplossing intraveneus met de ingesloten injectieset met vleugeltjes (of met de ingesloten wegwerpnaald).

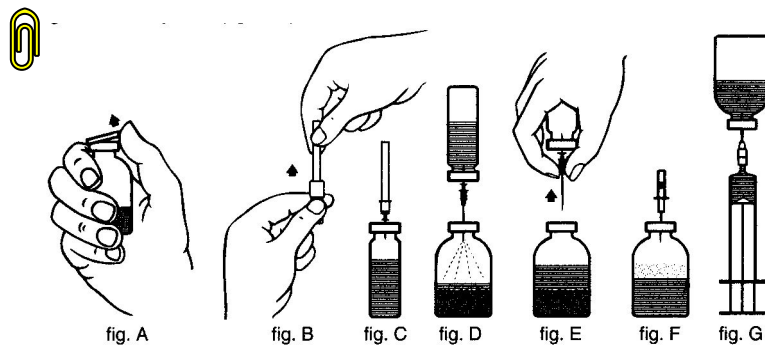


Een injectiesnelheid van 2 E FEIBA/kg lichaamsgewicht per minuut mag niet worden overschreden.

Reconstitutie van het poeder voor oplossing voor injectie met de transfernaald – pas een aseptische techniek toe

1. Warm de ongeopende injectieflacon met oplosmiddel (gesteriliseerd water voor injecties) op tot kamertemperatuur (15 °C – 25 °C), met gebruik van bijvoorbeeld een waterbad gedurende enkele minuten (maximaal 37 °C) indien nodig.

2. Verwijder het beschermkapje van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel (figuur A). Ontsmet de rubber stop van beide injectieflacons.
3. De ingesloten transfernaald is een dubbele naald die afgesloten is met twee verzegelde synthetische beschermkapjes. Breek de lasnaad met een draaibeweging (figuur B) en verwijder een van de twee beschermkapjes. Druk de vrije naald door de rubber stop van de injectieflacon met oplosmiddel (figuur C).
4. Neem het andere beschermkapje van de transfernaald zonder het vrije uiteinde van de naald aan te raken.
5. Draai de injectieflacon met oplosmiddel om en druk de naald voor de helft door de rubber stop van de injectieflacon met poeder (figuur D). Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met poeder.
6. Verwijder de naald met de injectieflacon met oplosmiddel van de injectieflacon met poeder (figuur E). Zwenk voorzichtig de injectieflacon met poeder om de reconstitutie te versnellen.
7. Duw de ingesloten ontluichtingsnaald in de injectieflacon zodra het poeder volledig opgelost is. Het mogelijk gevormde schuim verdwijnt. Verwijder de ontluichtingsnaald (figuur F).



Instructies voor injectie/infusie

1. Verwijder het beschermkapje van de ingesloten filternaald met een draaibeweging. Plaats de filternaald op de wegwerpspuit om de oplossing op te zuigen in de spuit (figuur G).
2. Verwijder de filternaald van de spuit. Spuit met de ingesloten injectieset met vleugeltjes (of met de ingesloten wegwerpsnaald) de opgezogen oplossing langzaam in langs intraveneuze weg.

Een injectiesnelheid van 2 E FEIBA/kg lichaamsgewicht per minuut mag niet worden overschreden.

Als andere dan de ingesloten hulpmiddelen gebruikt worden met FEIBA, moet erop worden toegezien dat een geschikte filter met poriën van ten minste 149 µm gebruikt wordt.

Al het ongebruikte geneesmiddel en afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

FEIBA 500 E, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE124232.

FEIBA 1000 E, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: BE124241.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 1983.

Datum van laatste verlenging: 12 december 2008.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 09/2024