

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

FEIBA NF, 500 j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju

INN: antiinhibitorski kompleks faktora VIII

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: antiinhibitorski kompleks faktora VIII (engl. *Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity*).

Nakon rekonstitucije, jedan mL rekonstituisanog rastvora sadrži 50 j.* antiinhibitorskog kompleksa faktora VIII.

Jedna bočica leka FEIBA NF sadrži 500 j. antiinhibitorskog kompleksa faktora VIII u 200-600 mg proteina humane plazme.

Lek FEIBA NF takođe sadrži i koagulacione faktore II, IX i X, koji su uglavnom u neaktivnom obliku, kao i aktivirani faktor VII. Antigen koagulacionog faktora VIII (FVIII C: Ag) je prisutan u koncentraciji do 0,1 j./1 j. leka FEIBA NF. Faktori kalikrein-kinin sistema, ako su uopšte prisutni, prisutni su samo u tragovima.

*1 jedinica leka FEIBA NF smanjuje aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (engl. *activated partial thromboplastin time*, aPTT) referentne plazme sa inhibitorima koagulacionog faktora VIII za 50% u odnosu na početnu vrednost (engl. *blank value*).

Lek je proizveden iz krvi (humane plazme).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Ovaj lek sadrži 1,8 mmol (40 mg) natrijuma po bočici.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za infuziju.

Prašak: beo do skoro beo ili svetlo zelen prašak ili rastresita masa.

Rastvarač: bistra, bezbojna tečnost.

Rekonstituisani rastvor: bezbojan do bledo žut, bistar do blago opalescentan rastvor bez vidljivih čestica. pH vrednost rekonstituisanog rastvora je između 6,8 i 7,6.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A i inhibitorima faktora VIII.
- Terapija krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom B i inhibitorima faktora IX, ako nije dostupna nijedna druga specifična terapija (videti odeljak 5.1).
- Terapija krvarenja kod pacijenata koji nemaju hemofiliju, ali imaju stečene inhibitore faktora VIII.
- Profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A i inhibitorima faktora VIII koji su imali obilno krvarenje ili su izloženi visokom riziku od pojave obilnog krvarenja.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da otpočne i vodi lekar sa iskustvom u lečenju poremećaja koagulacije.

Doziranje

Doziranje i trajanje terapije zavise od težine poremećaja hemostaze, mesta i obima krvarenja, kao i od kliničkog stanja pacijenta.

Doziranje i učestalost primene treba uvek da se određuju prema kliničkoj efikasnosti kod svakog pacijenta individualno.

Kao opšta smernica, preporučuje se doza od 50-100 j. leka FEIBA NF po kg telesne mase. Ipak, pojedinačna doza od 100 j./kg telesne mase i maksimalna dnevna doza od 200 j./kg telesne mase se ne smeju prekoračiti, osim ako težina krvarenja opravdava upotrebu većih doza. Videti odeljak 4.4.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u primeni leka FEIBA NF kod dece uzrasta ispod 6 godina je ograničeno; isti režim doziranja koji se primenjuje kod odraslih treba da se prilagodi kliničkom stanju deteta.

1. Spontana krvarenja

Krvarenje u zglobovima, mišićima i mekim tkivima

Kod manjih do umereno teških krvarenja, preporučuje se doza od 50-75 j./kg telesne mase u intervalima od 12 sati. Terapiju treba nastaviti sve dok se ne pojave jasni znaci kliničkog poboljšanja, kao što su smanjenje bola, smanjenje otoka ili povećanje mobilnosti zgloba.

Kod teških krvarenja u mišićima i mekim tkivima, kao što su retroperitonealna krvarenja, preporučuje se doza od 100 j./kg telesne mase u intervalima od 12 sati.

Krvarenja u sluzokožama

Preporučuje se doza od 50 j./kg telesne mase na svakih 6 sati uz pažljivo praćenje pacijenta (vizuelna kontrola krvarenja, ponavljano određivanje vrednosti hematokrita). Ako se krvarenje ne zaustavi, doza se može povećati do 100 j./kg telesne mase, ali se nikako ne sme prekoračiti dnevna doza od 200 j./kg telesne mase.

Ostala teška krvarenja

Kod teških krvarenja, kao što je krvarenje u CNS, preporučuje se doza od 100 j./kg telesne mase u intervalima od 12 sati. U pojedinim slučajevima, lek FEIBA NF se može primenjivati svakih 6 sati, sve dok se ne postigne jasno kliničko poboljšanje. (Maksimalna dnevna doza od 200 j./kg telesne mase se ne sme prekoračiti!).

2. Operacije

Kod hirurških intervencija, inicijalna doza od 100 j./kg telesne mase se može primeniti preoperativno, a zatim se nakon 6 do 12 sati mogu primeniti doze od 50-100 j./kg telesne mase. Postoperativna doza održavanja od 50-100 j./kg telesne mase se može primenjivati u intervalima od 6 do 12 sati; doziranje, interval doziranja i trajanje peri- i postoperativne terapije zavise od hirurške intervencije, opšteg stanja pacijenta i kliničke efikasnosti kod svakog pacijenta posebno. (Maksimalna doza od 200 j./kg telesne mase se ne sme prekoračiti!).

3. Profilaksa kod pacijenata sa hemofilijom A i sa inhibitorima

- Profilaksa krvarenja kod pacijenata sa visokim titrom inhibitora i sa čestim krvarenjima kod kojih indukcija imunotolerancije (ITI, engl. *Immune tolerance induction*) nije uspeła ili se ne može primeniti.

Preporučuje se doza od 70-100 j./kg telesne mase svakog drugog dana. Ova doza se, prema potrebi, može povećati do 100 j./kg telesne mase dnevno ili se može postepeno smanjivati.

- Profilaksa krvarenja kod pacijenata sa visokim titrom inhibitora tokom ITI (indukcije imunotolerancije).

Lek FEIBA NF se može primenjivati istovremeno sa faktorom VIII, u dozama od 50-100 j./kg telesne mase, dva puta dnevno do smanjenja vrednosti inhibitora faktora VIII na manje od 2 B.j.*

*1 Bethesda jedinica (B.j.) se definiše kao količina antitela koja će inhibirati 50% aktivnosti faktora VIII u inkubiranoj plazmi (2 sata na temperaturi 37 °C).

4. Upotreba leka FEIBA NF kod posebnih populacija pacijenata

Za informacije o pacijentima sa hemofilijom B i inhibitorima faktora IX, videti odeljak 5.1.

Lek FEIBA NF se takođe primenjuje u kombinaciji sa koncentratom faktora VIII, za dugotrajnu terapiju, da bi se postigla potpuna i trajna eliminacija inhibitora faktora VIII.

Praćenje terapije

U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora na terapiju ovim lekom, savetuje se da se uradi brojanje trombocita jer je neophodno da postoji dovoljan broj funkcionalno intaktnih trombocita da bi lek bio efikasan.

Zbog složenog mehanizma dejstva, nije moguće direktno praćenje aktivnih supstanci. Ispitivanja koagulacije, kao što su vreme koagulacije krvi (engl. *whole blood coagulation time*, WBCT), tromboelastogram (engl. *thromboelastogram*, TEG; r-vrednost) i aPTT obično pokazuju neznatno skraćenje i ne moraju da budu u korelaciji sa kliničkom efikasnošću. Zbog toga su ovi testovi od malog značaja za kontrolu terapije lekom FEIBA NF. Videti odeljak 4.4.

Način primene

Rekonstituisati lek kao što je opisano u odeljku 6.6 i primeniti intravenski sporom infuzijom. Brzina infuzije ne sme biti veća od 2 j./kg telesne mase po minutu.

4.3. Kontraindikacije

Lek FEIBA NF se ne sme primenjivati u sledećim situacijama ukoliko su dostupne terapijske alternative ovom leku:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK)
- Akutna tromboza ili embolija (uključujući infarkt miokarda)

Videti odeljak 4.4.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi lek

UPOZORENJA

Reakcije preosetljivosti

Lek FEIBA NF može izazvati pojavu reakcija preosetljivosti alergijskog tipa, koje uključuju urtikariju, angioedem, gastrointestinalne manifestacije, bronhospazam i hipotenziju. Ove reakcije mogu biti teške i mogu biti sistemske (na primer anafilaksa sa urtikarijom i angioedem, bronhospazam i cirkulatorni šok). Prijavljene su takođe i druge reakcije na primenu infuzije, kao što su drhtavica, pireksija i hipertenzija.

Pacijenti treba da budu informisani o ranim znacima reakcija preosetljivosti, na primer eritem, osip na koži, generalizovana urtikarija, svrab, otežano disanje/dispnea, stezanje u grudima, opšta nelagodnost, vrtoglavica i pad krvnog pritiska pa sve do alergijskog šoka.

U slučaju prvih znakova ili simptoma reakcije na primenu infuzije/reakcija preosetljivosti, primena leka FEIBA NF se mora odmah prekinuti i moraju se preduzeti odgovarajuće medicinske mere.

Kada se razmatra ponovna primena leka FEIBA NF kod pacijenata kod kojih se sumnja na razvoj reakcije preosetljivosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka, pažljivo se mora proceniti odnos očekivane koristi i rizika ponovne primene ovog leka, uzimajući u obzir preosetljivost pacijenta (alergičan ili nije alergičan), i uključujući potencijalnu preventivnu terapiju, dodatnu terapiju ili alternativnu terapiju.

Trombotički i tromboembolijski događaji

Trombotički i tromboembolijski događaji, uključujući diseminovanu intravaskularnu koagulaciju (DIK), vensku trombozu, plućnu emboliju, infarkt miokarda, i moždani udar, mogu da se jave pri terapiji lekom FEIBA NF.

Neki od ovih događaja se javljaju pri terapiji dozama većim od 200 j./kg/dan ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika (uključujući DIK, uznapredovalo aterosklerotsko oboljenje, povrede ili septikemije) za tromboembolijske događaje. Istovremena primena sa rekombinantnim faktorom VIIa verovatno povećava rizik od razvoja tromboembolijskih događaja. Rizik od trombotičkih i tromboembolijskih događaja se može povećati primenom visokih doza leka FEIBA NF.

Moguće prisustvo ovakvih faktora rizika se uvek mora uzeti u obzir kod pacijenata sa urođenom ili stečenom hemofilijom.

Lek FEIBA NF treba primenjivati sa posebnom pažnjom i samo ako ne postoji alternativna terapija kod pacijenata sa povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija. Ovo uključuje, ali se ne ograničava na, pacijente sa koronarnom bolešću srca u anamnezi, oboljenje jetre, DIK, arterijskom ili venskom trombozom, postoperativno imobilisane, starije pacijente i novorođenčad.

Trombotička mikroangiopatija (TMA) nije prijavljena u kliničkim studijama sa lekom FEIBA NF. Slučajevi TMA su prijavljeni u kliničkim ispitivanjima sa emicizumabom, gde su ispitanici primili lek FEIBA NF kao deo terapije za probojna krvarenja (klinička diskusija u Evropskom javnom izveštaju o proceni (engl. *European Public Assessment Report*, EPAR) za emicizumab, videti takođe *Oldenburg i sar. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med* 2017:377:809-818).

Bezbednost i efikasnost primene leka FEIBA NF kod pacijenata sa probojnim krvarenjem koji primaju emicizumab, nije ustanovljena.

Stoga, neophodna je procena koristi-rizika primene leka FEIBA NF kod pacijenata na terapiji emicizumabom, i neophodno je pažljivo praćenje ovih pacijenata od strane lekara (videti takođe odeljak 4.5).

Ukoliko se primete znaci ili simptomi trombotičkih ili tromboembolijskih događaja, infuziju treba odmah prekinuti i primeniti odgovarajuće dijagnostičke i terapijske mere.

Ne smeju se prekoračiti pojedinačne doze od 100 j./kg telesne mase i dnevna doza od 200 j./kg telesne mase, osim ako težina krvarenja ne opravdava upotrebu veće doze. Kada se primenjuje za zaustavljanje krvarenja, ovaj lek treba davati samo dok se ne postigne neophodan terapijski cilj.

Monitoring terapije

Ne smeju se prekoračiti pojedinačne doze od 100 j./kg telesne mase i dnevne doze od 200 j./kg telesne mase. Pacijente koji primaju dozu od 100 j./kg telesne mase ili više moraju se pažljivo pratiti, posebno radi uočavanja razvoja DIK i/ili pojave simptoma akutne koronarne ishemije i simptoma drugih trombotičkih i tromboembolijskih događaja. Visoke doze leka FEIBA NF treba primenjivati samo onoliko dugo koliko je apsolutno neophodno da se zaustavi krvarenje.

U slučaju pojave klinički značajnih promena krvnog pritiska ili brzine pulsa, respiratornog distresa, kašlja ili bola u grudima, infuziju treba odmah prekinuti i preduzeti odgovarajuće dijagnostičke i terapijske mere. Značajni laboratorijski parametri koji ukazuju na DIK su smanjena vrednost fibrinogena, smanjen broj trombocita i/ili prisustvo fibrin/fibrinogen degradacionih produkata (FDP). Ostali parametri koji ukazuju na DIK su jasno produženo trombinsko vreme, protrombinsko vreme ili aPTT. Kod pacijenata sa hemofilijom koji imaju inhibitore ili kod pacijenata sa stečenim inhibitorima faktora VIII, IX i/ili XI, aPTT je produžen usled osnovne bolesti.

Za vreme terapije lekom FEIBA NF, pacijenti sa hemofilijom sa inhibitorima ili pacijenti sa stečenim inhibitorima faktora koagulacije, mogu imati u isto vreme i povećanu sklonost ka krvarenju i povećan rizik od tromboze.

Laboratorijski testovi i klinička efikasnost

In vitro testovi za kontrolu efikasnosti, kao što su aPTT, vreme koagulacije pune krvi (WBCT) i tromboelastogram (TEG) ne moraju biti u korelaciji sa kliničkom slikom. Zbog toga, pokušaji da se normalizuju ove vrednosti povećavanjem doze leka FEIBA NF ne mogu uvek biti uspešni, čak se i ne preporučuju zbog

potencijalnog rizika od nastajanja DIK usled predoziranja.

Značaj broja trombocita

U slučaju neadekvatnog odgovora na terapiju lekom FEIBA NF, preporučuje se određivanje broja trombocita, jer je za efikasnost leka FEIBA NF neophodno da ima dovoljan broj funkcionalno intaktnih trombocita.

MERE OPREZA

Trombotičke i tromboembolijske komplikacije

U sledećim situacijama, lek FEIBA NF se primenjuje samo ako nema reakcija na terapiju odgovarajućim koncentratima faktora koagulacije, na primer u slučaju visokog titra inhibitora i po život opasnih hemoragija ili rizičnih krvarenja (na primer, postraumatski ili postoperativno)

- Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK): laboratorijski nalazi i/ili klinički simptomi.
- Oštećenje jetre: usled usporene razgradnje aktiviranih faktora koagulacije, pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre imaju povećan rizik za razvoj DIK.
- Koronarna bolest srca, akutna tromboza i/ili embolizam.

Pacijente koji primaju lek FEIBA NF treba pratiti na razvoj DIK, akutne koronarne ishemije, i na znakove i simptome drugih trombotičkih i tromboembolijskih događaja. Odmah po pojavi prvih znakova ili simptoma trombotičkih ili tromboembolijskih događaja, infuziju treba odmah prekinuti i pokrenuti odgovarajuće dijagnostičke i terapijske mere.

Neodgovarajući odgovor na antiinhibitorski kompleks faktora VIII

Zbog specifičnosti faktora kod svakog pacijenata, odgovor na ovaj lek može biti različit. U slučaju krvarenja, kada pacijenti pokazuju nedovoljan odgovor na jedan lek, odgovor na drugi lek može biti odgovarajući. Zato u slučaju nedovoljnog odgovora na ovaj lek, treba razmotriti primenu drugog leka.

Anamnestički odgovori

Primena leka FEIBA NF kod pacijenata sa inhibitorima može dovesti do početnog „anamnestičkog” povećanja vrednosti inhibitora. Nakon nastavka primene leka FEIBA NF, vrednost inhibitora se može vremenom smanjiti. Klinički i objavljeni podaci pokazuju da se efikasnost leka FEIBA NF ne smanjuje.

Interferencija sa laboratorijskim testovima

Nakon primene visokih doza leka FEIBA NF, prolazno povećanje pasivno prenesenih antitela na površinski antigen hepatitis B virusa, može dovesti do pogrešnog tumačenja pozitivnih rezultata seroloških testova. Lek FEIBA NF sadrži izohemaglutinine krvne grupe (anti-A i anti-B). Pasivna transmisija antitela na antigene eritrocita, npr A, B, D, može uticati na neke serološke testove za antitela eritrocita, kao što je antiglobulinski test (engl. *Coombs test*).

Pedijatrijska populacija

Prikazi slučajeva i podaci ograničenih kliničkih ispitivanja pokazuju da lek FEIBA NF može da se koristi kod dece mlađe od 6 godina. Potrebno je primeniti isti režim doziranja kao i kod odraslih, ali prilagođeno kliničkom stanju deteta.

Stariji pacijenti

Postoje samo ograničeni podaci kliničkih ispitivanja o upotrebi leka FEIBA NF kod starijih pacijenata.

Profilaktička primena kod pacijenata sa hemofilijom B i inhibitorima

S obzirom na to da je ova bolest retka, dostupni su samo ograničeni klinički podaci o profilaksi krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom B (literaturni prikazi slučajeva, n=4, i klinički podaci u profilaktičkoj studiji 090701, n=1).

Prenos infektivnih agenasa

Standardne mere za prevenciju infekcija, koje su posledica upotrebe lekova proizvedenih iz humane krvi ili

plazme, uključuju selekciju donora, ispitivanje prisustva specifičnih markera infekcije u pojedinačnim donacijama i sveukupnoj prikupljenoj plazmi (engl. „pool”), kao i uvođenje efektivnih proizvodnih koraka za inaktivaciju i uklanjanje virusa. Uprkos ovome, kada se koriste lekovi pripremljeni iz humane krvi ili plazme, mogućnost prenosa infektivnih agenasa se ne može u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Smatra se da su preduzete mere efektivne za viruse sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B virus (HBV) i hepatitis C virus (HCV), i virus bez omotača kao što je hepatitis A virus (HAV). Preduzete mere mogu imati ograničeno dejstvo na viruse bez omotača kao što je parvovirus B19. Infekcije parvovirusom B19 mogu biti ozbiljne za trudnice (fetalne infekcije) i za osobe sa imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (na primer hemolitička anemija).

Strogo se preporučuje da se svaki put kada se lek FEIBA NF primeni pacijentu, zabeleži naziv i broj serije leka da bi se održala veza između pacijenta i primenjene serije leka.

Preporučuje se odgovarajuća vakcinacija (hepatitis A i B) pacijenata koji redovno/ponovno primaju lek proizveden iz humane plazme, uključujući i lek FEIBA NF.

Upozorenja vezana za pomoćne supstance

Lek FEIBA NF sadrži približno 4 mg natrijuma (izračunata količina) po mL, što odgovara približno 40 mg natrijuma u pakovanju leka FEIBA NF od 500 j. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene odgovarajuće i dobro kontrolisane studije kombinovane ili sekvencijalne primene leka FEIBA NF i rekombinantnog faktora VIIa, antifibrinolitika ili emicizumaba. Treba uzeti u obzir moguću pojavu tromboembolijskih događaja kada se primenjuju sistemski antifibrinolitici, kao što su traneksaminska kiselina ili aminokapronska kiselina za vreme terapije lekom FEIBA NF. Zbog toga, antifibrinolitici ne treba da se primenjuju 6 do 12 sati nakon primene leka FEIBA NF.

U slučaju istovremene primene rFVIIa, ne mogu se isključiti moguće interakcije leka u skladu sa dostupnim *in vitro* podacima i kliničkim studijama (koje potencijalno može dovesti do neželjenih reakcija kao što su tromboembolijski događaji).

Kliničko iskustvo iz kliničkog ispitivanja sa emicizumabom ukazuje da možda postoji potencijalna lek-lek interakcija sa emicizumabom kada se lek FEIBA NF koristi kao deo terapijskog režima za probojna krvarenja, što može da ima za rezultat tromboembolijski događaj i trombotičku mikroangiopatiju (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi leka FEIBA NF kod trudnica i dojilja. Zdravstveni radnici treba da procene moguću rizik i da propisuju lek FEIBA NF samo kada je jasno indikovano, a pri tome moraju uzeti u obzir činjenicu da tokom trudnoće i perioda nakon porođaja postoji povećan rizik od tromboembolijskih događaja, i nekoliko komplikacija trudnoće je povezano sa povećanim rizikom za razvoj DIK.

Nisu sprovedena ispitivanja leka FEIBA NF na životinjama vezano za reproduktivnu toksičnost i efekti leka FEIBA NF na plodnost nisu ustanovljeni u kontrolisanim kliničkim studijama.

Videti odeljak 4.4 za informacije o infekciji parvovirusom B19.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

Lek FEIBA NF nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Lek FEIBA NF može izazvati pojavu reakcija preosetljivosti alergijskog tipa, koje uključuju urtikariju, angioedem, gastrointestinalne manifestacije, bronhospazam i pad krvnih pritiska; ove reakcije mogu biti teške i mogu biti sistemske (na primer anafilaksa sa urikarijom i i angioedem, bronhospazam i cirkulatorni šok). Videti i odeljak 4.4 *Reakcije preosetljivosti*.

Neželjene reakcije prikazane u ovom odeljku su zabeležene iz postmarketinškog iskustva kao i iz 2 studije sa lekom FEIBA NF za terapiju epizoda krvarenja kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata sa hemofilijom A ili B i inhibitorima na faktor VIII ili IX. Jedna studija je takođe uključila i pacijente sa stečenom hemofilijom i inhibitorima na faktor VIII (2 od 49 pacijenata). Dodate su i neželjene reakcije iz treće studije u kojoj se upoređivala profilaksa sa terapijom po potrebi (engl. *on-demand treatment*).

Kategorije učestalosti neželjnih reakcija su definisane prema sledećoj konvenciji:

Veoma često $\geq 1/10$

Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Povremeno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Retko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

Veoma retko $< 1/10000$

Nepoznato: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka

| Neželjena dejstva | | |
|---|--|-------------|
| Klasifikacija sistema organa (SOC) | Preporučeni važeći MedDRA termini | Učestalost* |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK) | Nepoznato |
| | Povećanje titra inhibitora (anamnestički odgovor) ^a | Nepoznato |
| Poremećaji imunskog sistema | Preosetljivost ^c | Često |
| | Urtikarija | Nepoznato |
| | Anafilaktička reakcija | Nepoznato |
| Poremećaji nervnog sistema | Parestezija | Nepoznato |
| | Hipoestezija | Nepoznato |
| | Moždani udar usled tromboze | Nepoznato |
| | Moždani udar usled embolije | Nepoznato |
| | Glavobolja ^c | Često |
| | Somnolencija | Nepoznato |
| Kardiološki poremećaji | Vrtoglavica ^b | Često |
| | Disgeuzija | Nepoznato |
| | Infarkt miokarda | Nepoznato |
| Vaskularni poremećaji | Tahikardija | Nepoznato |
| | Tromboza | Nepoznato |
| | Venska tromboza | Nepoznato |
| | Arterijska tromboza | Nepoznato |
| | Embolizam (tromboembolijske komplikacije) | Nepoznato |
| | Hipotenzija ^c | Često |
| | Hipertenzija | Nepoznato |
| Naleti crvenila | Nepoznato | |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Plućna embolija | Nepoznato |
| | Bronhospazam | Nepoznato |
| | Zviždanje prilikom disanja | Nepoznato |
| | Kašalj | Nepoznato |
| | Dispnea | Nepoznato |
| Gastrointestinalni poremećaji | Povraćanje | Nepoznato |
| | Dijareja | Nepoznato |
| | Nelagodnost u abdomenu | Nepoznato |

| | | |
|--|---|---|
| | Mučnina | Nepoznato |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Osećaj utrnulosti lica Angioedem Urtikarija Pruritus Osip ^c | Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Često |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Bol na mestu primene injekcije Malaksalost Osećaj toplote Drhtavica Pireksija Bol u grudima Osećaj nelagodnosti u grudima | Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato |
| Ispitivanja | Pad krvnog pritiska Pozitivan nalaz na antitela na površinski antigen Hepatitis B virusa | Nepoznato Često |

*Precizna procena učestalosti ovih neželjenih reakcija nije moguća iz dostupnih podataka

^a Povećanje titra inhibitora (anamnestički odgovor) (nije preporučeni MeDRA termin) je povećanje prethodno prisutnih titara inhibitora koji se javljaju nakon primene leka FEIBA NF. Videti odeljak 4.4.

^b Neželjene reakcije zabeležene u originalnim i profilaktičkim studijama. Prikazana učestalost je samo iz profilaktičke studije.

^c Neželjene reakcije zabeležene u profilaktičkim studijama. Prikazana učestalost je iz profilaktičke studije.

Reakcije karakteristične za ovu grupu lekova

Ostali simptomi reakcija preosetljivosti na lekove proizvedene iz plazme uključuju letargiju i nemir.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi irizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
Fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Rizik od trombotičkih i tromboembolijskih događaja (uključujući DIK, infarkt miokarda, vensku trombozu, i plućnu emboliju) može biti povećan kada se primenjuju visoke doze leka FEIBA NF.

Neki od zabeleženih tromboembolijskih događaja se dešavaju pri dozama većim od 200 j./kg ili kod pacijenata sa drugim faktorima rizika za tromboembolijske događaje. Ako se primete znaci ili simptomi trombotičkih ili tromboembolijskih događaja, mora se odmah prekinuti primena infuzije, i moraju se preduzeti odgovarajuće dijagnostičke i terapijske mere. Videti odeljak 4.4.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihemoragici; faktori koagulacije krvi

ATC šifra: B02BD03

Iako je lek FEIBA NF razvijen ranih sedamdesetih godina XX veka, a njegova antiinhibitorska aktivnost pokazana i u *in vitro* i u *in vivo* uslovima, njegov mehanizam dejstva je još uvek predmet naučnih rasprava. Prema saznanjima iz ispitivanja aktivnosti, lek FEIBA NF se sastoji od protrombinskog kompleksa zimogena koji su ujedno i prokoagulanti (protrombin FVII, FIX, FX) i antikoagulanti (protein C) i nalaze se u relativno jednakim količinama sa proizvoljnom FEIBA NF jedinicom potentnosti, ali sadržaj prokoagulantnog enzima u njima je relativno nizak. Prema tome, lek FEIBA NF sadrži proenzime protrombinskog kompleksa faktora, ali ujedno i veoma male količine njihovih proizvoda aktivacije, pri čemu je sadržaj FVIIa najveći. [Turecek PL i Schwarz HP. *Chapter 4: Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*, u *Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use*, eds. Joseph Bertolini, Neil Goss, John Curling, Wiley 2013, ISBN: 978-0-470-92431-0].

Aktuelni stručni radovi otkrili su ulogu specifičnih komponenti aktiviranog protrombinskog kompleksa, protrombin (FII) i aktivirani faktor X (FXa), u mehanizmu dejstva leka FEIBA NF. [Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. *Factor Xa and Protrombin: Mechanism of Action of FEIBA*, *Vox Sang.* 77:72-79, 1999]. Lek FEIBA NF kontroliše krvarenje indukcijom i olakšavanjem nastanka trombina, tj. postupka za koji je presudno stvaranje protrombinaza-kompleksa. Brojna biohemijska *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazala su da FXa i protrombin imaju kritičnu ulogu u aktivnosti leka FEIBA NF. Ustanovljeno je da je protrombinaza-kompleks glavno ciljno mesto za lek FEIBA NF. Osim protrombina i FXa, lek FEIBA NF sadrži druge proteine protrombinskog kompleksa koji bi takođe mogli doprineti hemostazi kod pacijenata sa hemofilijom i sa inhibitorima.

Terapija kod pacijenata sa hemofilijom B i inhibitorima

Iskustvo u terapiji kod pacijenata sa hemofilijom B i inhibitorima faktora IX je ograničeno zbog toga što se radi o retkoj bolesti. Tokom kliničkih ispitivanja, pet pacijenata sa hemofilijom B i inhibitorima je bilo lečeno lekom FEIBA NF ili po potrebi (engl. *on-demand*), ili profilaktički, ili zbog hirurških intervencija:

U prospektivnom otvorenom randomizovanom, paralelnom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa hemofilijom A ili B sa trajno visokim titrom inhibitora (090701, PROOF), 36 pacijenata bilo je randomizovano ili u grupu sa profilaktičkim lečenjem tokom 12 meseci±14 dana ili u grupu sa lečenjem po potrebi (engl. *on-demand arm*). U grupi gde je sprovedeno profilaktičko lečenje, 17 pacijenata je primilo 85±15 j./kg leka FEIBA NF koji je primenjivan svaki drugi dan, a u grupi sa lečenjem po potrebi, 19 pacijenata je lečeno individualno u skladu sa procenom lekara. Dva pacijenta sa hemofilijom B sa inhibitorima je lečeno u grupi sa lečenjem po potrebi i jedan pacijent sa hemofilijom B je lečen u grupi sa profilaksom.

Medijana ABR (engl. *annualized bleeding rate*) za sve vrste epizoda krvarenja kod pacijenata u grupi sa profilaksom (medijana ABR=7,9) bila je manja nego kod pacijenata u grupi sa lečenjem po potrebi (medijana=27,7), što iznosi do 72,5% smanjenja u vrednosti medijana ABR-a između grupa.

U drugom završenom prospektivnom neintervencijskom ispitivanju perioperativne primene leka FEIBA NF (PASS_INT-003, SURF), sprovedene su ukupno 34 hirurške procedure kod 23 pacijenta. Većina pacijenata (18) je imala urođenu hemofiliju A sa inhibitorima, dva pacijenta su imala hemofiliju B sa inhibitorima i tri pacijenta je imalo stečenu hemofiliju A sa inhibitorima. Izlaganje leku FEIBA NF je trajalo od 1 do 28 dana, sa srednjom vrednošću 9 dana i medijanom od 8 dana. Srednja kumulativna doza iznosila je 88347 j., i medijana doza je bila 59000 j. Najduže izlaganje leku FEIBA NF kod pacijenata sa hemofilijom B sa inhibitorima bilo je 21 dan i maksimalna primenjena doza je bila 7324 j.

Osim toga, dostupno je još 36 prikaza slučaja kada je lek FEIBA NF korišćen za terapiju i prevenciju epizoda krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom B sa inhibitorima faktora IX (24 pacijenta sa hemofilijom B sa inhibitorima su bili na terapiji krvarenja, 4 pacijenta sa hemofilijom B sa inhibitorima su bili na profilaksi i 8 pacijenata sa hemofilijom B sa inhibitorima bilo je lečeno zbog hirurškog postupka).

Postoje takođe i izolovani slučajevi o upotrebi leka FEIBA NF u terapiji kod pacijenata sa stečenim inhibitorima faktora X, XI i XIII.

5.2. Farmakokinetički podaci

S obzirom na to da je aktivni princip leka FEIBA NF još uvek predmet rasprava, nije moguće doneti zaključak o farmakokinetičkim svojstvima leka FEIBA NF.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu ispitivanja akutne toksičnosti koja su sprovedena na faktor VIII sa *knockout* miševima i normalnim miševima i pacovima sa dozama većim od maksimalne dnevne doze kod ljudi (>200 j./kg telesne mase), može se zaključiti da su neželjeni efekti posle primene leka FEIBA NF, pre svega, posledica hiperkoagulacije uzrokovane farmakološkim osobinama leka.

Toksikološke studije pri ponovljenom doziranju kod životinja su neizvodljive, zbog smetnji koje izazivaju antitela koja se razvijaju na heterologe proteine.

Pošto humani koagulacioni faktori nisu karcinogeni ili mutageni, eksperimentalna ispitivanja na životinjama, posebno na heterologim vrstama ne smatraju se neophodnim.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak: natrijum-hlorid
natrijum-citrat, dihidrat
Rastvarač: voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Kao i kod ostalih lekova za koagulaciju krvi, efikasnost i podnošljivost ovog leka može biti narušena mešanjem sa drugim lekovima. Savetuje se da se pre i posle primene leka FEIBA NF, ispere zajednički venski pristup odgovarajućim rastvorom, na primer izotoničnim fiziološkim rastvorom.

Koagulacioni faktori, dobijeni iz humane plazme se mogu adsorbovati na unutrašnjoj površini nekih pribora za injekciju/infuziju. Ukoliko bi se ovo desilo, došlo bi do neuspeha terapije. Stoga, samo odobreni plastični pribor za infuziju se može koristiti za primenu leka FEIBA NF.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog leka je 3 sata na temperaturi do 25 °C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, pripremljeni lek treba upotrebiti odmah, osim kada postupak rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije (kontrolisani i validirani aseptični uslovi). Ukoliko se pripremljeni rastvor ne primeni odmah, uslovi i vreme čuvanja leka su odgovornost korisnika.

Rekonstituisani rastvor se ne sme čuvati u frižideru.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebna oprema za upotrebu

Unutrašnje pakovanje je:

za prašak: bezbojna staklena bočica (hidrolitičke otpornosti tip I).

za rastvarač: bezbojna staklena bočica (hidrolitičke otpornosti tip I), koja sadrži 10 mL vode za injekcije.

Bočice su zatvorene butil gumenim zatvaračima.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži:

- 1 bočicu sa 500 j. praška za rastvor za infuziju
- 1 bočicu sa 10 mL vode za injekcije
- 1 Baxject II Hi-Flow
- 1 špric za jednokratnu upotrebu
- 1 iglu za jednokratnu upotrebu
- 1 leptir iglu (set za injekciju)
- Uputstvo za lek.

6.6. Prosebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek FEIBA NF se mora rekonstituisati neposredno pre primene. Rekonstituisani rastvor treba odmah upotrebiti (rastvor ne sadrži konzervanse).

Blago protresite bočicu dok se sav prašak ne rastvori. Budite sigurni da se sav lek FEIBA NF rastvorio, jer ukoliko to nije obezbeđeno, manje jedinica leka FEIBA NF će proći kroz filter uređaja.

Nakon rekonstitucije, rastvor treba prekontrolisati na prisustvo vidljivih čestica i promene boje, pre primene. Ne upotrebljavati rastvore koji su zamućeni ili imaju talog.

Jednom otvorene bočice se ne smeju ponovo koristiti.

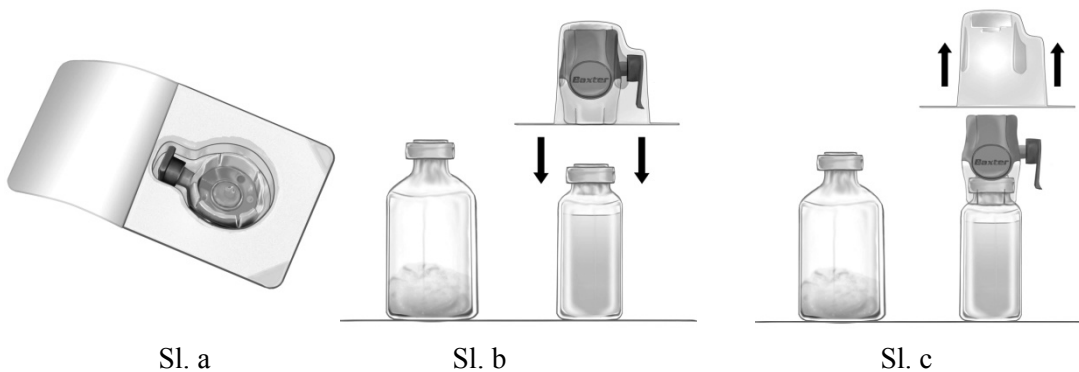
Ne koristiti ako su sterilna barijera ili pakovanje oštećeni ili ako pokazuju bilo kakav znak oštećenja.

Za pripremu rastvora leka FEIBA NF, koristiti samo priloženu vodu za injekcije i komplet za rekonstituciju priložen u pakovanju. Ako se koriste sredstva koja nisu priložena u pakovanju leka FEIBA NF, obezbedite da se upotrebi odgovarajući filter sa veličinom pora od najmanje 149 mikrometara.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon negove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Rekonstitucija praška za rastvor za infuziju sa Baxject II Hi-Flow:

1. Zagrejati neotvorenu bočicu sa rastvaračem (voda za injekcije) do sobne temperature (15 °C do 25 °C), na primer koristeći vodeno kupatilo nekoliko minuta (maksimalno do 37 °C), ukoliko je potrebno.
2. Ukloniti zaštitne poklopce i sa bočice sa praškom i sa bočice sa rastvaračem i dezinfikovati gumene zatvarače na obe bočice. Postavite bočice na ravnu površinu.
3. Otvoriti pakovanje uređaja Baxject II Hi-Flow povlačeći zaštitni poklopac, pazeći da pri tome ne dodirnete sadržaj pakovanja (slika a). Za sada ne vaditi uređaj iz pakovanja.
4. Postaviti pakovanje iznad bočice sa rastvaračem i ubodite providni plastični šiljak kroz gumeni čep bočice sa rastvaračem (slika b). Privući ivice pakovanja i izvući Baxject II Hi-Flow uređaj iz pakovanja (slika c). Ne skidati plavi zaštitni poklopac sa uređaja Baxject II Hi-Flow.
5. Tako postavljen sistem sa Baxject II Hi-Flow, okrenuti da bočica sa rastvaračem bude sa gornje strane sistema. Ubodite ljubičasti plastični šiljak kroz čep bočice sa lekom FEIBA NF. Vakuum će povući rastvarač u bočicu sa lekom FEIBA NF (slika d).
6. Protresite blago, ali ne mućkajte, ceo sistem sve dok se sav prašak ne rastvori. Proverite da li se sav prašak leka FEIBA NF potpuno rastvorio, jer u protivnom aktivna supstanca neće proći kroz filter uređaja.



Sl. a

Sl. b

Sl. c

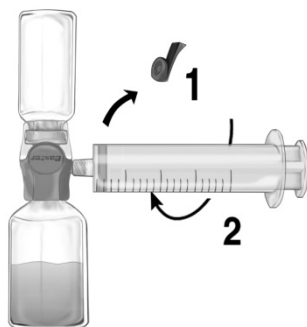
Uputstvo za primenu infuzije:

Tokom celog postupka koristite aseptičnu tehniku:

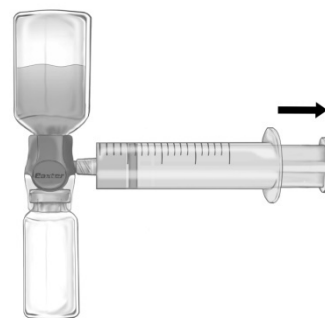
1. Uklonite plavi zaštitni poklopac sa uređaja Baxject II HI-Flow. Čvrsto povežite špic sa uređajem Baxject II Hi-Flow. **NE DOZVOLITE DA VAZDUH UĐE U ŠPRIC** (slika e). Da biste obezbedili čvrstu povezanost šprica i uređaja Baxject II Hi-Flow, preporučuje se upotreba *luer lock* šprica (okrećite špic u pravcu kazaljke na satu sve dok se ne dođe do stop pozicije - pozicije kada prestaje okretanje).
2. Okrenite sistem tako da bočica sa rastvorenim lekom FEIBA NF bude na vrhu. Povucite rastvor leka FEIBA NF u špic LAGANIM povlačenjem klipa unazad i obezbedite da se čvrsta povezanost uređaja Baxject II Hi-Flow i šprica održava tokom celog procesa izvlačenja leka. (slika f)
3. Odvojite špic.
4. Ukoliko se pojavi pena u špicu, sačekajte dok pena nestane. Polako primenite rastvor intravenski sa priloženim infuzionim setom (ili iglom za jednokratnu upotrebu).



Sl. d



Sl. e



Sl. f

Ne sme se prekoračiti brzina primene infuzije od 2 j. leka FEIBA NF po kg telesne mase po minutu.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMIX DOO BEOGRAD
Koče Kapetana 36, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00494-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.06.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2020.