

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FEIBA 500 U IV İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir flakon 500* ünite Faktör VIII İnhibitör Baypas 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 değer (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 6.8 ile 7.6 arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Faktör VIII'e karşı inhibitör gelişmiş hemofili A hastalarında kanamaların tedavisinde.
- Eğer spesifik başka bir tedavisi mevcut değilse, inhibitör gelişmiş hemofili B hastalarında kanamaların tedavisinde (Bkz. Bölüm 5.1)

- Faktör VIII'e karşı inhibitör gelişmiş kalıtsal hemofilisi olmayan hastalardaki kanamaların tedavisinde.
- Faktör VIII'e karşı inhibitör gelişmiş ve baypas ajanı kullanımını gerektirmiş ya da yaşam kalitesinde önemli bozulmaya yol açmış ciddi bir kas-iskelet sistemi kanaması geçirmiş ve/veya yaşamı tehdit eden boyutta (örn. intrakraniyal, intraabdominal, intratorasik) bir kanaması olmuş hemofili A hastalarındaki kanamaların profilaksisinde.

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 yetersizdir. 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 düşünülmemen 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 titresini <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 koruyucu içermediğinden uygulamadan hemen önce sulandırılmalı ve hazırlanan çözelti derhal kullanılmalıdır.

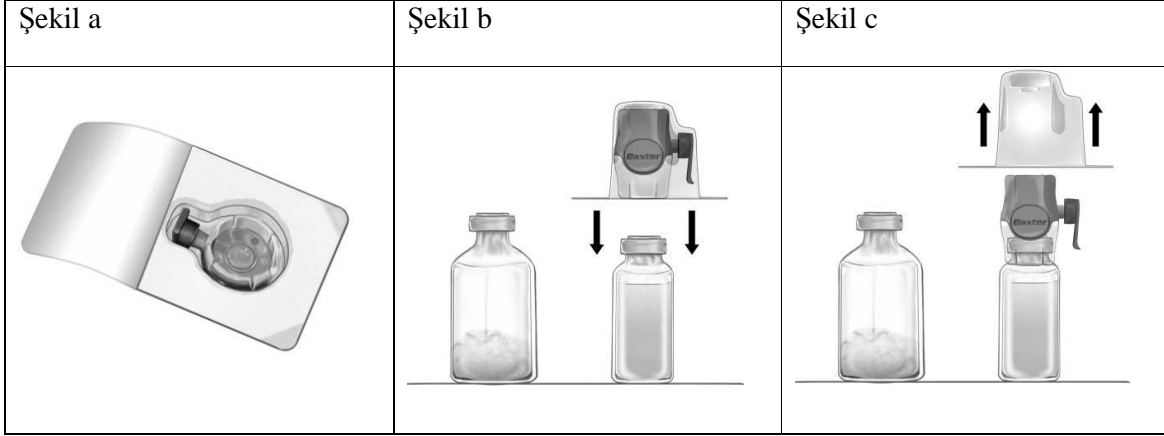
Bütün içerik çözüne kadar yavaşca çalkalayınız. FEIBA'nın tamamen çözülmüş olduğundan emin olunmalıdır; aksi takdirde cihazın filtresinden daha az etkin madde geçer.

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

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

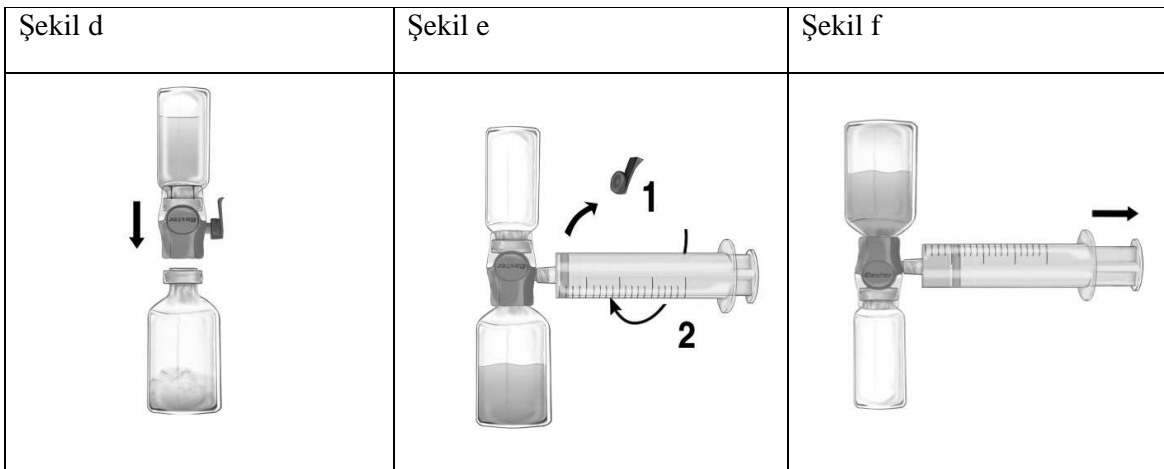
Liyofilize flakonun BAXJECT II Hi-Flow cihaz kullanılarak sulandırılması:

1. Gerekliyse çözücü (steril enjeksiyonluk su) içeren açılmamış flakonun oda sıcaklığına (15 °C - 25 °C) kadar ısıtınız. Bu işlem için bir kaç dakika süreyle ılık su banyosu (maksimum 37 °C) kullanılabilir.
2. Kuru toz ve çözücü flakonlarının koruyucu kapaklarını çıkarınız ve her ikisinin de lastik tıplarını 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 çözüne kadar yavaşca çalkalayınız. FEIBA'nın tamamen çözülmüş olduğundan emin olunmalıdır; aksi takdirde, etkin madde cihazın filtresinden geçmeyecektir.



Enjeksiyon / İnfüzyon için talimatlar:

1. BAXJECT II Hi-Flow cihazındaki mavi kapağı çıkarınız. Enjektörü BAXJECT II Hi-Flow cihazına iliştiniz (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 (ya da tek kullanımlık iğne) ile yavaşça intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulayınız.



Dakikada maksimum infüzyon hızı her kilogram için 2 ünite'yi aşmamalıdır.

Uygulama hızı:

Dakikada 2 Ünite/kg infüzyon hızı aşılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

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 yetersizdir. Çocuklarda klinik duruma göre erişkinlerdeki aynı doz şeması adapte edilmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda da erişkin dozları kullanılır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda alternatif terapötik bir tedavi varsa FEIBA kullanılmamalıdır:

- Ürüne veya bileşenlerinden 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 minimumken, 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 içersinde 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 enfeksiyon) 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.

UYARILAR

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

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 anjiyoödem 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 geçişen 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 kuşku edilen hastalarda FEIBA'yı yeniden kullanmadan önce, hastadaki bilinen ya da kuşku edilen 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.

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.

FEIBA'nın yüksek dozda kullanılmasıyla trombotik ve tromboembolik olay riski artabilir. Bu olayların bazıları 200 Ünite/kg/gün'den yüksek dozlarla ya da tromboembolik olayların olduğu diğer risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda görülmüştür. Her zaman konjenital ve kazanılmış hemofilisi olan hastalarda bu türden risk faktörlerinin bulunabileceği dikkate alınmalıdır.

100 Ünite/kg tek doz ve 200 Ünite/kg günlük doz, kanamanın ciddiyeti değerlendirilmeden ve daha yüksek dozların kullanımı doğrulanmadan aşılmalıdır.

100 Ünite/kg'dan daha yüksek doz alan hastalar, DIC ve/veya akut koroner iskemi gelişimi açısından izlenmelidir. Ürün kanamayı durdurmak için kullanıldığında, terapötik başarıyı sağlamak için sadece kesin olarak gerektiği süre boyunca verilmelidir.

Yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC), ileri aterosklerotik kalp hastalığı, ezilme yaralanması, septisemisi olan veya eş zamanlı rekombinant Faktör VIIa kullanan hastalarda tromboembolik olay gelişim riski artabilir.

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 kap hastalığı, karaciğer hastalığı, DIC, arteriyel veya venöz tromboz bulunması, hastanın post-operatif immobilizasyon döneminde bulunması ile hastanın geriyatrik hasta veya yeni doğan olmasıdır.

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

Tedavinin İzlenmesi

Tek uygulamada 100 Ünite/kg'lık ve günlük olarak 200 Ünite/kg'lık dozlar aşılmamalıdır. 100 Ünite/kg'lık dozların uygulandığı hastalar dikkatle, özellikle de DIC ya da akut koroner iskemi semptomlarının gelişimi 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 metodları uygulanmalıdır. 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 artırılmamalıdır; aksine olası bir aşırı doza bağlı DIC olayını tetikleyebilme riski nedeniyle kesinlikle dozun artırılmaması 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 Olay

Aşağıdaki durumlarda FEIBA yalnızca uygun koagülasyon faktörü konsantreleri kullanılarak yapılan tedaviye yanıt beklenmediğinde, örneğin çok 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.

Baypas Ajanlarına Karşı Yetersiz Yanıt

Hastaya özel faktörler nedeniyle baypas yapan bir ajana yanıt değişik olabilmekte ve belirli bir kanama durumunda bir ajanla yetersiz yanıt alınan hastalarda, başka bir ajanla yanıt alınabilmektedir. Baypas 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.

Hepatit B Yüzey Antikorları ve Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

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

Pediyatrik popülasyon

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

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 4 hasta, ve 090701 profilaksi 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, HBC, HCV gibi zarflı virüslerle HAV gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir. Alınan önlemlerin Parvovirüs B19 gibi bazı zarfsız virüsleri uzaklaştırmak ya da inaktive etmek için 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.

Hasta ile ürünün partisi arasındaki izi sürdürebilmek açısından FEIBA'nın her kullanımından sonra ürünün adı ve parti numarasının kaydedilmesi önemle önerilmektedir.

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

Yardımcı maddeler ile ilişkili durumlar

FEIBA 500 U her flakonda yaklaşık 80 mg sodyum içerir. Bu durum düşük sodyum diyeti almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Rekombinant Faktör VIIa'nın eş zamanlı kullanımı durumunda, mevcut *in vitro* verilere ve klinik gözlemlere göre olası bir ilaç etkileşimi göz ardı edilemez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

FEIBA'nın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Hasta hamile kaldığında veya hamilelik kararı aldığı anda doktorunu bilgilendirmesi gerektiği husunda uyarılmalıdır

Bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

FEIBA'nın insanlarda gebelik ya da emzirme döneminde kullanımdaki güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle reçetelemeden önce her bir hasta için risk ve faydaları karşılaştırılmalıdır.

Gebelik ve postpartum dönemde tromboz riski artar ve gebelikte ortaya çıkan birçok komplikasyon DIC riskinde artış ile ilişkilidir.

Laktasyon dönemi

FEIBA emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

FEIBA ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. İnsanlardaki üreme yeteneği/fertilitéyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

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

FEIBA ürtiker, anjiyoödem, gastrointestinal belirtiler, bronkospazm ve hipotansiyon dahil alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarına katkıda bulunabilir. Bu reaksiyonlar ciddi ve sistemik (örn. ürtiker ve anjiyoödem ile anafilaksi, bronkospazm ve kardiyak şok) olabilir. Titreme, ateş ve hipertansiyon gibi diğer infüzyon reaksiyonları da raporlanmıştır.

Bu bölümde sunulan advers reaksiyonlar, kanama öyküsü olan pediatrik ve yetişkin hastaların tedavisi için Hemofili A veya B hastalarında ve Faktör VIII veya IX'a inhibitörlü hastalarda FEIBA ile yürütülen 2 çalışmanın 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 gereksinime göre tedavi ile profilaktik tedaviyi karşılaştıran üçüncü bir çalışmada görülen advers reaksiyonlar da yer almaktadır.

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

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Bilinmiyor: Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC)
İnhibitör düzeyinde yükselme (anamnestik yanıt)^(a)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları^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
Tat alma bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Miyokard enfarktüsü
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

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 antikörünün pozitifleşmesi^c

Bilinmiyor: Kan basıncında düşme

- (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 enfarktüsü, venöz tromboz ve pulmoner embolizm dahil) arttırabilir. Raporlanan advers olayların bazıları 200 U/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: Kan koagülasyon faktörleri

ATC kodu: B02BD03

FEIBA yetmişli yılların başlarında geliştirilmiş ve hem *in vitro*, hem de *in vivo* olarak Faktör VIII inhibitörü baypas 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 aktivatörlerini de içermektedir. [Turecek PL and Schwarz HP. Chapter 4: Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, in Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use, eds. Joseph Bertolini, Neil Goss, John Curling, Wiley 2013, ISBN: 978-0-470-92431-0].

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. [Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. Factor Xa and Prothrombin: Mechanism of Action of FEIBA. Vox Sang. 77: 72-79, 1999]

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 protrombinaz 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 \pm 14 gün profilaktik tedavi ya da gereksinim halinde tedavi alacak şekilde randomize edilmiştir. Profilaksi kolundaki 17 hastaya günde 85 \pm 15 U/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 inhibitörlü hemofili B hastası tedavi edilebilmiştir.

Tüm kanama tipleri için ortalama ABR (yıllık kanama sıklığı) profilaksi grubunda (ortalama ABR = 7.9), gereksinime göre uygulamanın yapıldığı grupta bulunandan (ortalama ABR = 28.7) daha düşüktü; buna göre ortalama ABR açısından iki tedavi kolu arasındaki rakam %72.5'lük 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 U (ortanca kümülatif doz = 59,000 U) kullanıldı. İnhibitör gelişmiş hemofili B hastaları için en uzun FEIBA maruziyet süresi 21 gün ve uygulanan maksimum doz 7324 U idi.

Bu çalışmalara ek olarak faktör IX inhibitörlü hemofili B hastalarındaki kanamaların tedavi ve önlenmesi için FEIBA kullanılan 36 vaka bildirimi bulunmaktadır. Bunlardan 24'ü inhibitörlü hemofili B hastalarında gereksinime göre, dördü profilaktik olarak ve sekizi ise cerrahi girişim sırasında FEIBA kullanılan vakadır.

Hemofili-B hastalarında FEIBA kullanımında alerjik reaksiyon ve inhibitör titresinde artış görülebilir.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

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

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

Sodyum klorür

Sodyum sitrat

Enjeksiyonluk steril su (çözücü)

6.2. Geçimsizlikler

Etkililiğinin bozulmaması ya da bir geçimsizlik oluşmaması için FEIBA, bölüm 6.6'da bahsedilen çözücüsü dışında başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Tüm kan pıhtılaşma faktör konsantrlerinde geçerli olduğu gibi, başka ilaçlarla karıştırılması etkinlik 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.

Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş çözelti oda sıcaklığında (25 °C'ye kadar) kimyasal ve fiziksel olarak 3 saat süreyle stabil kalır. Mikrobiyolojik açıdan, sulandırma işlemi mikrobiyal kontaminasyon olasılığını bertaraf edecek şekilde (kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda) yapılmamışsa, sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş çözelti hemen kullanılmalıdır. Kullanıma hazır çözelti hemen kullanılmazsa, saklama koşulları ve süresinden kullanıcı sorumludur.

Sulandırılmış çözelti buzdolabında saklanmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Işıktan korumak amacıyla ambalajı içerisinde saklanmalıdır. Sulandırılarak kullanıma hazır hale getirilmiş ilacın saklanması için bkz. Bölüm 6.3.

FEIBA buzdolabında saklanırsa, tekrar oda sıcaklığına çıkarılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FEIBA kuru toz ve sulandırıcı çözeltiler flakon içinde sunulmaktadır (kuru toz içeren flakon: yüzeyi soda-lime ile muamele edilmiş Tip II hidrolitik cam; sulandırıcı içeren flakon: yüzeyi soda-lime ile muamele edilmiş Tip I hidrolitik cam). Flakonlar, bütül lastik tıpa ve koruyucu kapakla kapalıdır.

Ambalaj içeriği:

- 1 adet lastik tıpalı liyofilize toz içeren flakon
- 1 adet 20 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 tek kullanımlık iğne
- 1 adet klempile 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 ürünü kullanmayınız.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adresi : Cendere Yolu, Pırnal Keçeli Bahçesi 34390 Ayazağa-İSTANBUL
Tel : (0.212) 329 62 00
Faks : (0.212) 289 92 75

8. RUHSAT NUMARASI

30.01.2013-87

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.01.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ