

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена підписом уповноваженої особи Заявника (Погодасвої Д.М.), інформації про застосування лікарського

**ЛИСТОК-ВКЛАДИШ:  
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧА  
ФЕЙБА 25 Од/мл**

До Реєстраційного

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

**Порошок для розчину для інфузій**

**Діюча речовина:** Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity;

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

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

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

В цьому листку:

1. Що таке ФЕЙБА 25 Од/мл та для чого його застосовують?
2. Що Вам необхідно знати перед застосуванням ФЕЙБА 25 Од/мл?
3. Як застосовувати ФЕЙБА 25 Од/мл?
4. Можливі побічні реакції.
5. Як зберігати ФЕЙБА 25 Од/мл?
6. Вміст упаковки та інша інформація.

### **1. Що таке ФЕЙБА 25 Од/мл та для чого його застосовують?**

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

ФЕЙБА застосовується для лікування у пацієнтів з гемофілією А.

та інгібіторами до фактора VIII;

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

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

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

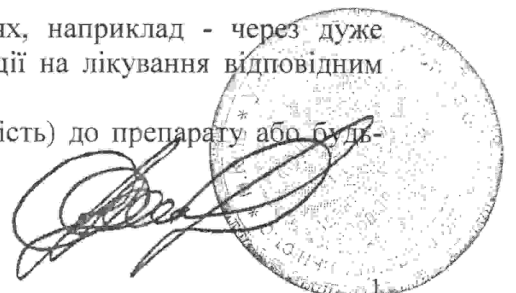
### **2. Що Вам необхідно знати перед застосуванням ФЕЙБА 25 Од/мл?**

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

#### **Не застосовуйте ФЕЙБА**

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

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



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

### Особливості застосування та заходи безпеки

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

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

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

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

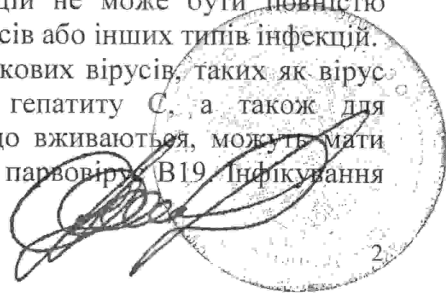
Ваш лікар може знову застосовувати ФЕЙБА у пацієнтів з підозрою підвищеною чутливістю до продукту або до будь-якого його компоненту після ретельного зваження очікуваної користі та ризику та/або при очікуванні відсутності реакцій на профілактичне лікування або альтернативні терапевтичні препарати.

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

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

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

Коли препарати вироблені із крові або плазми людини, необхідно дотримуватися певних заходів для уникнення передачі інфекцій пацієнту. Ці заходи включають обережний підбір донорів крові та плазми для забезпечення виключення ризику передачі інфекцій, та аналіз кожного зразку донорської крові та плазми на ознаки наявності вірусів/інфекцій. Виробники цих препаратів також включають кроки обробки крові та плазми для інактивації або видалення вірусів. Не дивлячись на ці заходи, коли препарати, які виробляються з крові або плазми людини застосовуються, вираженість передачі інфекцій не може бути повністю виключена. Це також стосується невідомих та невиявлених вірусів або інших типів інфекцій. Заходи, що вживаються, вважаються ефективними для оболонкових вірусів, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В і вірус гепатиту С, а також для необолонкових вірусів, таких як вірус гепатиту А. Заходи, що вживаються, можуть мати обмежену ефективність щодо необолонкових вірусів, таких як парвовірус В19. Інфікування



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

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

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

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

**Взаємодія ФЕЙБА з іншими лікарськими засобами**

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

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

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

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

**Вагітність, годування груддю та фертильність**

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

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

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

**Керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

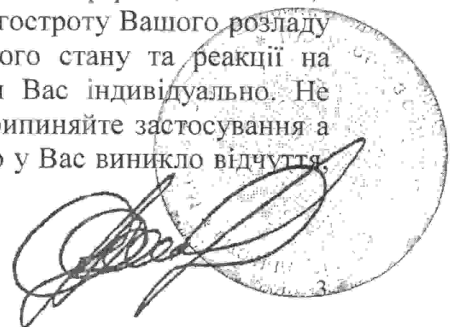
ФЕЙБА не має жодного впливу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

**Важлива інформація про деякі компоненти ФЕЙБА**

ФЕЙБА 25 Од/мл містить приблизно 4 мг натрію (розрахованого) на мл; це становить приблизно 80 мг натрію на 500 Од. ФЕЙБА. Це необхідно брати до уваги пацієнтам, що дотримуються дієти зі зниженим вмістом натрію.

**3. Як застосовувати ФЕЙБА 25 Од/мл?**

Порошок ФЕЙБА необхідно розчинити і вводити внутрішньовенно. Завжди застосовуйте ФЕЙБА так як Вам призначив лікар. Ви маєте порадитися з лікарем або фармацевтом якщо ви невпевнені щодо будь чого у Вашому призначенні. З огляду на гостроту Вашого розладу коагуляції, розміщення та обсягів кровотечі та Вашого загального стану та реакції на лікування Ваш лікар визначив дозу та інтервали дозування для Вас індивідуально. Не змінюйте дозування, яке було призначене Вашим лікарем та не припиняйте застосування а власний розсуд. Зверніться до Вашого лікаря або фармацевта, якщо у Вас виникло відчуття, що ефект ФЕЙБА надто сильний або надто слабкий.



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

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

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

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

Не використовувати повторно відкриті контейнери.

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

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

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

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

#### Розчинення

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

Рис. а

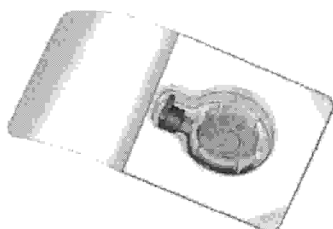


Рис. б

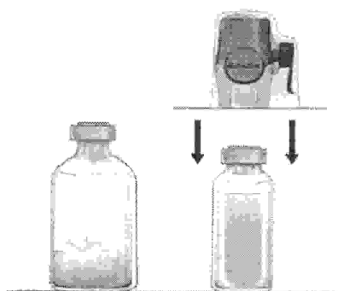
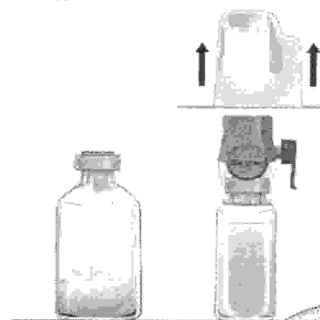
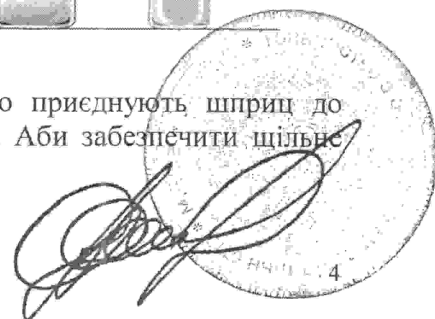


Рис. в



#### Інфузія

1. Знімають синю захисну кришку з БАКСДЖЕКТ II. Щільно приєднують шприць до БАКСДЖЕКТ II. НЕ ВТЯГУЙТЕ ПОВІТРЯ У ШПРИЦ (рис. г). Аби забезпечити щільне



з'єднання між шприцом і БАКСДЖЕКТ II, рекомендується використовувати шприц з наконечником Люера (повертають шприц за годинниковою стрілкою до упору).

2. Перевертають систему так, щоб розчинений препарат знаходився зверху. Втягують розчинений препарат у шприц, для чого ПОВІЛЬНО тягнуть плунжер назад та перевіряють, щоб під час всього процесу втягування зберігалось щільне з'єднання між БАКСДЖЕКТ II і шприцом (рис. д).

3. Від'єднують шприц.

4. У разі утворення піни препарату в шприці слід дочекатися зникнення піни. Повільно вводять розчин внутрішньовенно за допомогою комплекту для інфузії, що додається (або одноразової голки).

Рис. г

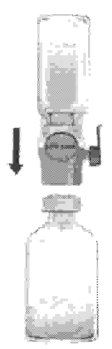


Рис. г

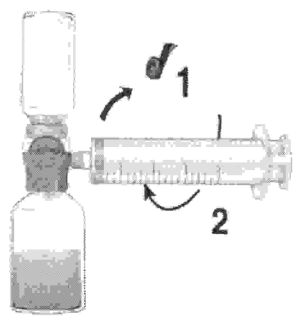
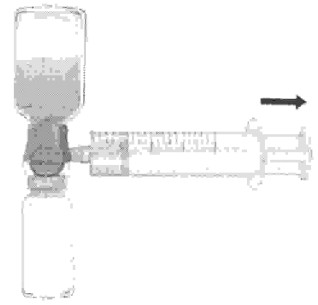


Рис. д



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

**Якщо Ви використали більше ФЕЙБА ніж призначено:**

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

**4. Можливі побічні реакції.**

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

**Часті побічні реакції** (вважають від 1 до 10 людей)

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

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

**Розлади кровоносної і лімфатичної систем**

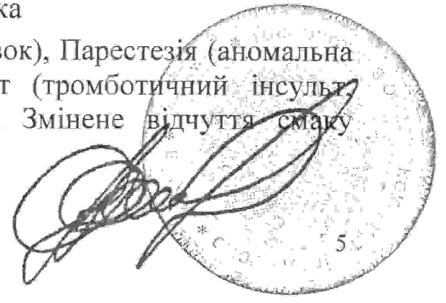
Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром), Підвищення титру інгібіторів

**Розлади імунної системи**

Анафілактична реакція, Кропив'янка

**Розлади нервової системи**

Гіпестезія (відчуття скутості кінцівок), Парестезія (аномальна або знижена чутливість), Інсульт (тромботичний інсульт, емболічний інсульт), Сонливість, Змінене відчуття смаку (Дисгевзія).



<b>Порушення серцевої діяльності</b>	Серцевий напад (інфаркт міокарда), Відчуття серцебиття (тахікардія)
<b>Судинні розлади</b>	Утворення тромбів із потоком крові (тромбоемболічні ускладнення, венозний тромбоз, артеріальний тромбоз), Підвищенн тиску (гіпертензія), Приплив крові
<b>Респіраторні, торакальні і медіастинальні розлади</b>	Обструкція легеневої артерії (легенева емболія), Стиснення дихальних шляхів (бронхоспазм), Свистяче дихання, Нехватка дихання (задишка)
<b>Шлунково-кишкові розлади</b>	Блювання, Діарея, Відчуття дискомфорту в животі, Відчуття нездужання (нудота)
<b>Ураження шкіри і підшкірної тканини</b>	Відчуття оніміння обличчя, набряк обличчя, язика та губ (ангіоневротичний набряк), набряк тіла (кропив'янка), свербіж
<b>Загальні розлади та ураження в місці введення</b>	Біль у місці введення, нездужання, Відчуття жару, озноб, Гіпертермія, Біль в грудях, Відчуття дискомфорту у грудній клітці
<b>Аналізи</b>	Падіння артеріального тиску

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

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

**Повідомлення про побічні реакції**

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

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

**5. Як зберігати ФЕЙБА 25 Од/мл?**

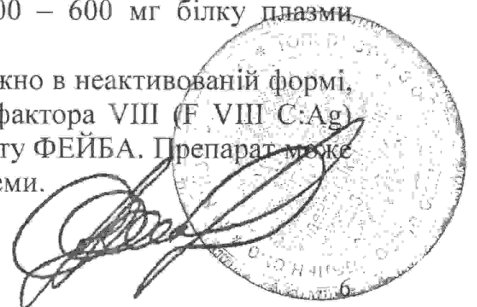
Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не застосовуйте ФЕЙБА після закінчення терміну придатності, що вказаний на картонній коробці та етикетці флакону. Лікарські засоби не повинні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

**6. Вміст упаковки та інша інформація**

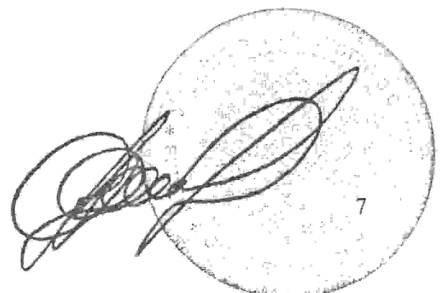
Що містить ФЕЙБА 25 Од/мл

Порошок

- АФІ у флаконі - білок плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII
- 1 мл містить 25 Од фактора білку плазми людини з активністю, шунтуючою інгібітори до фактора коагуляції крові людини VIII
- 1 флакон ФЕЙБА 25 Од/мл містить 500 Од (Одиниць) фактора коагуляції крові людини VIII з активністю, шунтуючою інгібітори до 200 – 600 мг білку плазми людини.
- Препарат ФЕЙБА містить також фактори II, IX і X, переважно в неактивованій формі, а також активований фактор VII; коагулянтний антиген фактора VIII (F VIII C:Ag) присутній у концентрації до 0,1 Од. на 1 одиницю препарату ФЕЙБА. Препарат може містити слідові кількості факторів калікреїн-кінінової системи.



- Допоміжні речовини: натрію хлорид та натрію цитрат дигідрат;



Розчинник

- Вода для ін'єкцій.

**Як виглядає та що містить упаковка ФЕЙБА 25 Од/мл**

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

Порошок та розчинник постачається в скляних флаконах із кришкою.

**Форма:** 1 x 500 Од

**Вміст упаковки:**

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

**Заявник та виробник:**

**Заявник:**

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

**Виробник:**

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

**Цей препарат затверджений в країнах членах ЄС:**

*(перелік країн та локальних назв)*

**Дата останнього перегляду: 10/2016**

**Наступна інформація призначена для медичних працівників виключно:**

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

**Дозування**

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

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

Загалом рекомендується вводити препарат ФЕЙБА в дозі 50-100 одиниць на 1 кг маси тіла. При цьому не слід перевищувати разову дозу 100 Од./кг маси тіла і максимальну добову дозу 200 Од./кг маси тіла, окрім випадку, коли тяжкість кровотечі виправдовує використання вищих доз.

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

**Діти.**

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

**1) Спонтанні кровотечі**

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



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

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

#### **Кровотечі зі слизових оболонок**

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

#### **Інші тяжкі кровотечі**

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

## **2) Хірургічні втручання**

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

## **3) Профілактика у пацієнтів з гемофілією А та інгібіторами**

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

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

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

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

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

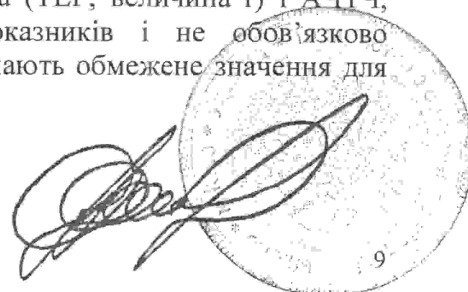
## **4) Застосування препарату ФЕЙБА особливим категоріям пацієнтів**

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

### **Контроль**

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

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



### **Спосіб введення**

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

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

### **Моніторинг терапії**

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

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

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

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

### **Лабораторні аналізи та клінічна ефективність**

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

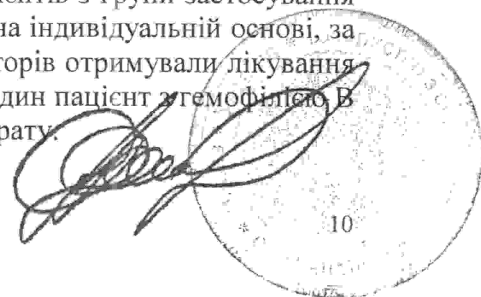
### **Значення контролю кількості тромбоцитів**

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

### **Лікування пацієнтів з гемофілією В, з інгібіторами до фактора IX**

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

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

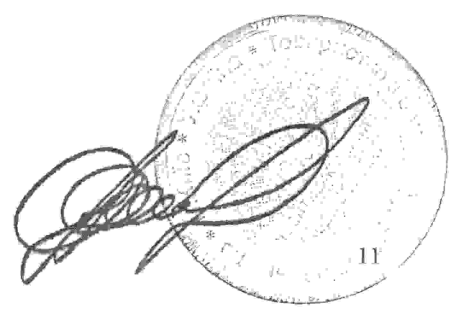


Медіана ABR (річна частота випадків кровотеч) для всіх типів епізодів кровотеч у пацієнтів з групи профілактичного застосування препарату (медіана ABR = 7,9) була меншою, ніж у пацієнтів з групи застосування препарату у разі необхідності (медіана ABR = 28,7), що становить до 72,5 % зниження в медіані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

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

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

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



<b>Shire</b>		LCR #: VN-17-259	Part Number: 0740501 V3.0	Swatches 214	
File Name: See Header		Description: FEIBA 25E/ML BJII HF, BXT, BP		pms293u	
<input type="checkbox"/> Proofread by 3 <sup>rd</sup> party <input type="checkbox"/> Draft Only / Prototype**		Dieline ID: NA Technical Specification: TSBP33/280217-1,-11 General Specification: SPL_FEIBA Label Specification: NA Artwork Dimensions / Size: 600 x 328 mm Folded Dimensions: NA		Visible / Not Printed pms purpleC	
See Attached	Role	N/A	Print Name	Signature	Date
<input type="checkbox"/>	Artwork Creator		Schawk München 100527819/400745412		14.12.2017
<input type="checkbox"/>	Technical Verifier	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	Proofreader	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	Regulatory	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	Technical	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	Quality	<input type="checkbox"/>			
Comments:		IMPRIMATUR Artwork & Labeling Quality C. Alam, 12 Mar. 2018			

Signature denotes acceptance / approval. If unacceptable, print REJECT in signature column.  
 \* Color not present in printed material.  
 \*\* Initial signature represents the acknowledgement of artwork completion.

Font size: 8,4 Pts.

117  
 UA/16800/01/01  
 UA/16800/01/02  
 №1136 Big  
 15.06.2018

Інструкція про  
 застосування лікарського  
 засобу  
 До Реєстраційного посвідчення  
 №

GEBRAUCHSINFORMATION:  
 INFORMATION FÜR ANWENDER  
**FEIBA 25 E./ml**

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



0740501



740501

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

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

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist FEIBA 25 E./ml und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von FEIBA 25 E./ml beachten?
3. Wie ist FEIBA 25 E./ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist FEIBA 25 E./ml aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist FEIBA 25 E./ml und wofür wird es angewendet?**

FEIBA ist ein aus menschlichem Plasma hergestelltes Präparat, das die Blutstillung auch bei Verminderung oder Fehlen einzelner Gerinnungsfaktoren ermöglicht.

FEIBA dient zur Behandlung von Blutungen bei Hemmkörperhäophilie A-Patienten. FEIBA dient zur Behandlung von Blutungen bei Hemmkörperhäophilie B-Patienten, wenn keine andere spezifische Behandlung verfügbar ist.

FEIBA wird auch zur Blutungsprophylaxe bei Hemmkörperhäophilie A-Patienten eingesetzt, die früher schon einmal eine signifikante Blutung entwickelt haben bzw. bei denen ein hohes Risiko besteht eine signifikante Blutung zu entwickeln.

Weiters kann FEIBA zur Behandlung von Blutungen bei nicht hämophilen Patienten, die Inhibitoren gegen Faktor VIII erworben haben, eingesetzt werden.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von FEIBA 25 E./ml beachten?**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine Allergie bekannt ist. Teilen Sie bitte Ihrem Arzt mit, wenn Sie eine kohlsalzarme Diät einhalten müssen.

**FEIBA darf nicht angewendet werden**

In folgenden Situationen darf FEIBA nur angewendet werden, wenn keine Reaktion auf eine Behandlung mit geeigneten Gerinnungsfaktorkonzentraten erwartet werden kann – z.B. bei sehr hohem Inhibitorität.

- Wenn Sie allergisch gegen einen der Bestandteile von FEIBA sind,
- Wenn eine Disseminierte Intravasale Gerinnung (DIC) besteht. (DIC = Verbrauchskoagulopathie ein lebensbedrohlicher Zustand, bei dem es zu einer übermäßig stark ablaufenden Blutgerinnung mit ausgeprägter Blutgerinnungsbildung in den Blutgefäßen kommt. Dies führt dann zum Verbrauch der Gerinnungsfaktoren im ganzen Körper.)
- Bei Herzinfarkt, akuter Thrombose und/oder Embolie. FEIBA sollte nur bei lebensbedrohlichen Blutungsereignissen angewendet werden.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie FEIBA anwenden, da es wie bei allen intravenös verabreichten Plasmaprodukten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen kann. Damit Sie eine allergische Reaktion möglichst frühzeitig erkennen können, sollten Sie auf mögliche Frühsymptome einer Überempfindlichkeitsreaktion achten wie z.B.:

- Hautrötung
- Hautausschlag
- Auftreten von Quaddeln auf der Haut (Nesselsucht/Urtikaria)
- Juckreiz am ganzen Körper
- Anschwellen von Lippen und Zunge
- Atembeschwerden/Atemnot
- Engegefühl in der Brust
- Allgemeines Unwohlsein
- Schwindel
- Blutdruckabfall

Andere Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Plasmaprodukte sind Teilnahmslosigkeit (Lethargie) und Ruhelosigkeit. Falls Sie ein oder mehrere der genannten Symptome bei sich feststellen, brechen Sie die Infusion sofort ab. Rufen Sie umgehend Ihren Arzt. Über angegebene Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks sein. Schwere Symptome benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

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

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

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

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

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



Infektionserregern durch Übertragung von infizierten Erregern, auch bislang unbekannter Natur, nicht völlig ausgeschlossen werden.

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

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

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

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

#### Anwendung von FEIBA zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

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

#### Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

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

#### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

#### FEIBA enthält Natrium

FEIBA 25 E./ml enthält ca. 4 mg Natrium (berechnet) pro ml, das sind ca. 80 mg

Natrium für die Packungsgröße zu 500 E. FEIBA. Dies ist bei Patienten unter natriumarmer Diät zu berücksichtigen.

#### 3. Wie ist FEIBA 25 E./ml anzuwenden?

Das gefriergetrocknete FEIBA-Pulver ist mit dem beigepackten Lösungsmittel aufzulösen und die Lösung in eine Veine zu verabreichen. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Der Arzt hat, unter Berücksichtigung der Schwere Ihrer Blutgerinnungsstörung, des Ortes und Ausmaßes der Blutung sowie Ihres Allgemeinzustandes und Anamnese auf das Arzneimittel, die für Sie persönlich erforderliche Dosisierung und Dosierungswahl feststellt. Ärgern Sie nicht von sich aus die von Ihrem Arzt bestimmte Dosisierung und hören Sie nicht von sich aus mit der Anwendung des Arzneimittels auf.

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

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

Sanft schwenken, bis das gesamte Pulver gelöst ist. Sicherstellen, dass FEIBA vollständig gelöst ist; sonst gelangen weniger FEIBA-Einheiten durch den Filter.

Trübe Lösungen oder solche mit Niederschlag sind zu verwerfen. Angebrochene Behältnisse dürfen nicht wiederverwendet werden.

Nur das beigepackte Wasser für Injektionszwecke und den beigepackten Gerätesatz zur Rekonstitution verwenden.

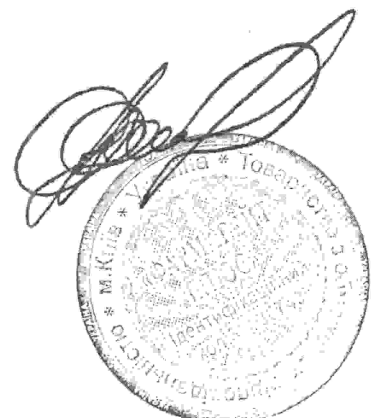
Werden andere als die beigepackten Gerätesätze verwendet, sicherstellen, dass ein geeigneter Filter mit einer Porengröße von mindestens 1 µm mindestens verwendet wird. Das Produkt nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder es Zeichen von Verderb aufweist.

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

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

Achten Sie auf eine möglichst saubere und leimarme Arbeitsweise!

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



b) Schwanken (nicht schütteln) Sie vorsichtig das gesamte System solange, bis das Pulver gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass FEIBA vollständig gelöst ist, da sonst wirksame Substanz durch den Filter im System zurückgehalten wird.



#### Infusion:

Achten Sie auf eine möglichst saubere und kernsame Arbeitsweise!

- Entfernen Sie die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II Hi-Flow. Schließen Sie die Spritze fest an den BAXJECT II Hi-Flow an. KEINE LUFT IN DIE SPITZTZE AUFZIEHEN (Abb. a). Um eine feste Verbindung zwischen Spritze und BAXJECT II Hi-Flow herzustellen wird die Verwendung einer Spritze mit Luer-Lock-Anschluss empfohlen (Spritze beim Anbringen im Uhrzeigersinn bis zum Anschlag drehen).
- Drehen Sie das System um, sodass sich das gelöste Produkt oben befindet. Ziehen Sie das gelöste Produkt durch LAMISAMEL5 zurückziehen des Kolbens in die Spritze auf (Abb. b). Stellen Sie während des gesamten Vorgangs eine feste Verbindung zwischen BAXJECT II Hi-Flow und der Spritze sicher.
- Entfernen Sie die Spritze.
- Bei Subkutaninfusion in der Spritze warten Sie bitte bis der Schaum zusammenfällt. Anschließend verabreichen Sie die Lösung langsam mit dem beige packten Infusionsset (bzw. Einmalnadel) intravenös.



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

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

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

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

Übersenpfindlichkeit: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, rheumatischer Blutdruck (Hypertonie), Hautrötung, Hepatitis-B Oberflächennantkörper positiv.

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

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

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

**Erkrankungen des Nervensystems:** Taubheitsgefühl in den Gliedmaßen (Hypästhesie)

Miesempfinden (Parästhesie), Schlaganfall (verursacht durch eine Thrombose oder Embolie), Schlingigkeit (Schwäche), veränderter Geschmackssinn

**Herzkrankungen:** Herzinfarkt, Herzrasen (Tachykardie)

**Gefäßkrankungen:** Blutgefäßverengung mit Ausschwellung in die Gefäße (thromboembolische Ereignisse, venöse und arterielle Thrombosen), hoher Blutdruck (Hypertonie), Hitzeausstrahlung (Flush)

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

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

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

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

**Untersuchungen:** Blutdruckabfall  
Eine schnelle intravenöse Infusion kann verstärkte Schmerzen und Taubheitsgefühl im Gesicht und in den Gliedmaßen sowie einen Blutdruckabfall verursachen. Es wurde das Auftreten von Herzinfarkten beobachtet, die nach Dosen über der max. Tagesdosis und/oder bedingter Anwendung und/oder bei Anwesenheit von Risikofaktoren für Thromboembolien auftraten.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

#### Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
A-1200 Wien  
Fax: + 43 (0) 50 555 36707  
Webseite: <http://www.basg.gv.at/>

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

#### 5. Wie ist FEIBA 25 E./ml aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

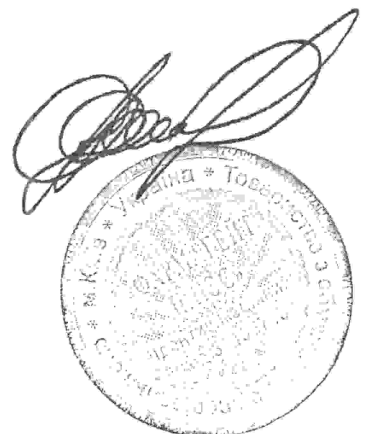
#### 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was FEIBA 25 E./ml enthält

Pulver

Der Wirkstoff ist Faktor-VIII-Inhibitorbypass-Aktivität. 1 ml enthält 25 E. Faktor-VIII-Inhibitorbypass-Aktivität. 1 Durchstechflasche FEIBA 25 E./ml enthält 500 E. (Einheiten) Faktor-VIII-Inhibitorbypass-Aktivität in 200 – 800 mg Plasmaprotein vom Menschen.

FEIBA enthält auch die Faktoren II, IX und X, hauptsächlich in nicht-aktivierter Form



sowie den aktivierten Faktor VII, Faktor VIII Gerinnungs-Antigen (F VIII CoAg) sowie die Faktoren des Kalikrein-Kinin-Systems sind, falls überhaupt, nur in Spuren vorhanden.

- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid und Natriumbisphosphat.

#### Lösungsmittel

- Wasser für Injektionszwecke

#### Wie FEIBA 25 E./ml aussieht und Inhalt der Packung

FEIBA 25 E./ml ist eine weiße, fast weiße oder hellgrüne gefriergetrocknete pulverige oder bröckelige Festsubstanz. Der pH-Wert der gebrauchsfertigen Lösung liegt zwischen 6,8 – 7,6.

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

**Packungsgröße:** 1 x 500 E.

#### Packungsinhalt:

- 1 Durchstechflasche mit FEIBA 500 E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 BAXJECT II HI-Flow zur Auflösung
- 1 Einmalspritze
- 1 Einmalnadel
- 1 Flügelkanüle mit Klemme

#### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

Saxter AG, Industriestraße 67, A-1221 Wien

Verteiler: Saira Austria GmbH, Industriestraße 67, A-1221 Wien

Zulassungsnummer: Z.Nr. 2-00284

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

Österreich	FEIBA 25 E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Bulgarien	FEIBA 25 U/ml powder and solvent for solution for infusion
Kroatien	FEIBA 25 U/ml prašak i otapalo za rešenje za infuziju
Zypern	FEIBA 25 U/ml póvder kai díkalytes gia díkalyta pros élyyion
Dänemark	Feiba
Estland	FEIBA
Finnland	Feiba
Griechenland	FEIBA 25 U/ml póvder kai díkalytes gia díkalyta pros élyyion
Irland	FEIBA 25 U/ml powder and solvent for solution for infusion
Norwegen	FEIBA
Rumänien	FEIBA 25 U/ml pulbere și solvent pentru soluție infuzabilă
Slowenien	FEIBA 25 a./ml prašek in vehikel za raztopino za infundiranje
Spanien	FEIBA 25 U/ml polvo y disolvente para solución para perfusión
Schweden	Feiba 25 enheter/ml pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

Diese Packungsbeiläge wurde zuletzt überarbeitet im August 2017.

#### Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

#### Dosierung

Dosierung und Behandlungsdauer hängen

von der Schwere der Hämostasestörung, der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten an.

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

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

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

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

#### 1) Spontane Blutungen

##### Gelenks-, Muskel- und Weichteilblutung

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

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

##### Schleimhautblutungen

Es wird eine Dosis von 50 E./kg KG alle 8 Stunden unter sorgfältiger Überwachung des Patienten (Sicherheitsstatus der Blutung, wiederholte Hämatokritbestimmung) empfohlen. Wenn die Blutung nicht zum Stillstand kommt, kann die Dosis auf 100 E./kg KG gesteigert werden, wobei eine Tagesdosis von 200 E./kg KG nicht überschritten werden darf.

##### Anderer schwere Blutungen

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

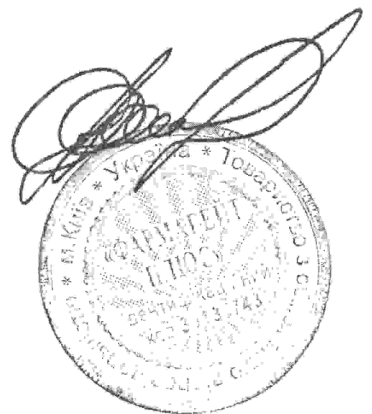
#### 2) Operationen

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

#### 3) Prophylaxe bei Hämophilie A-Patienten mit Inhibitoren

- Blutungsprophylaxe bei Patienten mit hohem Inhibitorlevel und häufigen Blutungen nach erfolgloser Immuntoleranzinduktion (ITI) oder wenn eine ITI nicht in Betracht gezogen wird: Eine Dosis von 70 bis 100 E./kg KG jeden zweiten Tag wird empfohlen. Bei Bedarf kann die Dosis auf 100 E./kg KG täglich erhöht oder schrittweise gesenkt werden.

- Blutungsprophylaxe bei Patienten mit hohem Inhibitorlevel während einer Immuntoleranzinduktion (ITI)  
FEIBA kann begleitend zur Faktor VIII - Gabe in einem Dosisbereich von



50 – 100 E.kg KG 2 x tgl. verabreicht werden bis der Faktor VIII Inhibitor titer auf  $< 2 \text{ B.E.}^*$  gesunken ist.

\* 1 B.E. (Bethesda Einheits) ist definiert als die Menge an Antikörpern, die 50% F VIII Aktivität in menschlichem Plasma (2 h bei 37°C) inaktiviert.

#### 4) Anwendung von FEIBA bei speziellen Patientengruppen

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

#### Überwachung

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

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

#### Art der Anwendung

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

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

#### Überwachung der Therapie

Einzel Dosen von 100 E.kg KG und Tagesdosen von 200 E.kg KG dürfen nicht überschritten werden. Patienten, die eine Einzeldosis von 100 E.kg KG oder mehr erhalten, sollten sorgfältig, insbesondere in Hinblick auf die Entwicklung einer DIC und/oder einer akuten koronaren Ischämie und das Auftreten von Symptomen einer thrombotischen oder thromboembolischen Ereignisse überwacht werden. Hohe Dosen von FEIBA sollten nur so lange wie unbedingt nötig – um die Blutung zu stillen – verabreicht werden.

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

Die Verabreichung von FEIBA bei Patienten mit Inhibitoren kann zu einem vorübergehenden anamnestischen Anstieg des Inhibitorspiegels führen. Unter kontinuierlicher FEIBA-Verabreichung können die Inhibitoren mit der Zeit wieder absinken. Klinische und publizierte Daten zeigen, dass sich die Wirksamkeit von FEIBA nicht verringert. Patienten mit Hemorrhoidalthämophilie oder erworbenen Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren können während der Behandlung mit FEIBA zur gleichen Zeit sowohl eine erhöhte Blutungsneigung als auch ein erhöhtes Thromboserisiko haben.

#### Labortests und klinische Wirksamkeit

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

#### Signifikanz der Thrombozytenzahl

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

#### Behandlung von Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren

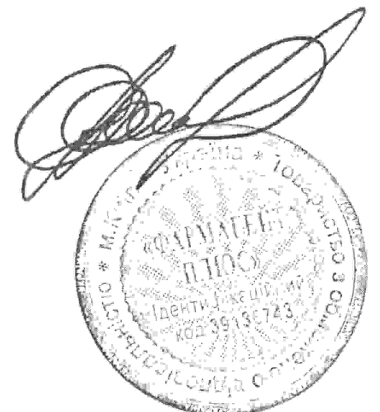
Aufgrund der Selbstenheit der Erkrankung ist die Erfahrung bei Hämophilie B-Patienten mit Faktor IX-Inhibitor begrenzt. 5 Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren wurden mit FEIBA im Rahmen von klinischen Studien entweder vorbeugend oder bedarfsweise oder bei chirurgischen Eingriffen behandelt.

In einer prospektiven, offenen, randomisierten, parallelen klinischen Studie mit Hämophilie A- oder B-Patienten mit anhaltenden hochtitrigen Inhibitoren (98/701, PROOF), wurden 36 Patienten randomisiert zu entweder 10 Minuten  $\pm$  14 Tagen vorbeugender oder bedarfsweiser Behandlung. Die 17 Patienten mit vorbeugender Behandlung erhielten 55  $\pm$  15 E.kg FEIBA jeden zweiten Tag, die 19 Patienten mit bedarfsweiser Behandlung wurden nach individueller Verschreibung des Arztes behandelt. 2 Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren waren in der Gruppe mit bedarfsweiser Behandlung und 1 Hämophilie B-Patient in der Gruppe mit vorbeugender Behandlung eingeschlossen. Das ist ein Jahr nachgemessene mittlere Blutungsrate (ABR) für alle Arten von Blutungsereignissen bei Patienten in der Gruppe mit vorbeugender Behandlung (mittlere ABR = 7,9) war geringer als diejenige von Patienten in der Gruppe mit bedarfsweiser Behandlung (mittlere ABR = 28,7), was eine 72,5% Verringerung der mittleren ABR im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen bedeutet.

In einer anderen beendeten, prospektiven nicht-interventionellen Überwachungsstudie zur Anwendung von FEIBA vor, während und kurz nach einer Operation (PASS-INT-900, SURF) wurden insgesamt 34 chirurgische Eingriffe an 23 Patienten durchgeführt. Die Mehrheit der Patienten (18) waren Patienten mit angeborener Hämophilie A mit Inhibitoren. 2 waren Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren, und 3 Patienten hatten eine erworbene Hämophilie A mit Inhibitoren. Die Dauer der Anwendung von FEIBA lag zwischen 1 und 28 Tagen, mit einem Durchschnittswert von 9 Tagen und einem statistischen Mittelwert (Median) von 8 Tagen. Die mittlere kumulative Dosis lag bei 86,347 E und die mediane Dosis bei 55.050 E. Bei Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren betrug die längste Behandlungsdauer mit FEIBA 21 Tage und die maximale Dosis lag bei 7024 E.

Zusätzlich sind 35 Fallberichte verfügbar, bei denen FEIBA zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungsereignissen bei Hämophilie B-Patienten mit Faktor IX Inhibitor angewendet wurde (24 Patienten mit Hämophilie B mit Inhibitoren wurden bedarfsweise behandelt, 4 Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren wurden vorbeugend behandelt und 8 Hämophilie B-Patienten mit Inhibitoren wurden bei chirurgischen Eingriffen behandelt).

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



**Інструкція про  
застосування лікарського  
засобу**

**До Реєстраційного посвідчення**

№ **від**

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

**PACKAGE LEAFLET:  
INFORMATION FOR THE USER  
FEIBA 25 U/ml**

**Powder and solvent for solution for  
infusion**

**Active substance:**  
Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity

**Shire**

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

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

**In this leaflet:**

1. What FEIBA 25 U/ml is and what it is used for.
2. What you need to know before you use FEIBA 25 U/ml.
3. How to use FEIBA 25 U/ml.
4. Possible side effects.
5. How to store FEIBA 25 U/ml.
6. Content of the pack and other information.

**1. WHAT FEIBA 25 U/ml IS AND WHAT IT IS  
USED FOR**

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

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

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

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

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

**2. WHAT YOU NEED TO KNOW BEFORE YOU  
USE FEIBA 25 U/ml.**

Please inform your doctor if you have a known allergy.

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

**Do not use FEIBA**

In the following situations FEIBA should only be used if – for example due to a very high inhibitor titre – no response to treatment with the appropriate coagulation factor concentrate can be expected.

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

**Warnings and precautions**

Talk to your doctor before using FEIBA, because hypersensitivity reactions may occur, as is the case with all intravenously administered plasma products. To be able to recognize an allergic reaction as soon as possible, you should be aware of potential early symptoms of a hypersensitivity reaction such as

- erythema (reddening of the skin)

- skin rash
  - occurrence of hives on the skin (nettle rash/urticaria)
  - itching over the entire body
  - swelling of lips and tongue
  - breathing difficulties/dyspnoea
  - tightness of the chest
  - general indisposition
  - dizziness
  - drop of blood pressure
- Other symptoms of hypersensitivity reactions to plasma-derived products include lethargy and restlessness.

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

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

- If you experience major changes in blood pressure or pulse rate, breathing difficulties, coughing or chest pain, stop the infusion immediately and contact your doctor. Your doctor will initiate the appropriate diagnostic and therapeutic measures.

- in patients with inhibitor hemophilia or acquired inhibitors to coagulation factors. Under treatment with FEIBA, these patients may have an increased bleeding tendency and an increased risk of thrombosis at the same time.

Thrombotic and thromboembolic events, including disseminated intravascular coagulation (DIC), venous thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction, and stroke, have occurred in the course of treatment with FEIBA. Concomitant use of recombinant Factor VIIa likely increases the risk of developing a thromboembolic event. Some of the thromboembolic events have occurred in case of treatment with high doses of FEIBA.

When medicines are made from human blood or plasma, certain measures are put in place to prevent infections being passed on to patients. These include careful selection of blood and plasma donors to make sure those at risk of carrying infections are excluded, and the testing of each donation and pools of plasma for signs of virus infections.

Manufacturers of these products also include steps in the processing of the blood and plasma that can inactivate or remove viruses. Despite these measures, when medicines prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses or other types of infections.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus and hepatitis C virus, and for the non-enveloped hepatitis A virus. The measures taken may be of limited value against non-enveloped viruses such as parvovirus B19. Parvovirus B19 infection may be serious for pregnant women (fetal infection) and for individuals whose immune system is depressed or who have some types of anaemia (e.g. sickle cell disease, haemolytic anaemia).

Your doctor may recommend that you consider vaccination against hepatitis A. B if you regularly or repeatedly receive human plasma-derived Factor VIII inhibitor products.



After administration of high doses of FEIBA, the laboratory rise of passively transferred Hepatitis B surface antibodies may result in misleading interpretation of positive results in serological testing.

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

#### Other medicines and FEIBA

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

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

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

As in all blood coagulation preparations FEIBA should not be mixed with other medicinal products before administration, as the efficacy and tolerance of the preparation may be impaired. It is advisable to rinse a common venous access with a physiological saline solution before and after the administration of FEIBA.

#### Pregnancy, breast-feeding and fertility

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

#### Driving and using machines

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

#### Important information about some of the ingredients of FEIBA

FEIBA 25 U/ml contains approx. 4 mg sodium (calculated) per ml. It is approx. 80 mg sodium for the presentation 500 U FEIBA. This is to be taken into consideration for patients on low sodium diet.

#### 3. HOW TO USE FEIBA 25 U/ml.

Reconstitute the freeze-dried FEIBA powder with the enclosed solvent and administer the solution intravenously.

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

Taking into consideration the severity of your blood coagulation disorder, the location and extent of the hemorrhage, and your general condition and response to the preparation, your doctor has determined the dose and dosage intervals required for you personally. Do not change the dosage established by your doctor and do not discontinue the application of the preparation independently. Please talk to your doctor or pharmacist if you have the impression that the effect of FEIBA is too strong or too weak.

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

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

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

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

Use only the enclosed Water for Injections and the enclosed device set for reconstitution.

If devices other than those enclosed are used, ensure use of a suitable filter with at least 148 µm pore size.

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

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

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

1. Warm the unopened solvent vial (Water for Injections) to room temperature or max + 37°C if necessary, for example by using a water bath for several minutes.
2. Remove the protective caps from the powder vial and solvent vial and disinfect the rubber stoppers of both vials. Place the vials on an even surface.
3. Open the packaging of the BAXJECT II Hi-Flow by pulling off the protective foil without touching the contents of the package (Fig. a). Do not remove the transfer system from the package at this point.
4. Turn the package around and press the transparent plastic pin through the rubber stopper of the solvent vial (Fig. b). Now remove the packaging from the BAXJECT II Hi-Flow (Fig. c). Do not remove the blue protective cap from the BAXJECT II Hi-Flow at this point.
5. Now turn the system (consisting of the BAXJECT II Hi-Flow and the solvent vial) in such a way that the solvent vial is on top. Press the purple pin of the BAXJECT II Hi-Flow through the FEIBA vial. The solvent is drawn into the FEIBA vial by vacuum (Fig. d).
6. Swirl, but do not shake the entire system gently until the powder is dissolved. Make sure that the FEIBA has been dissolved completely, as active material may otherwise be retained by the filter in the system.



#### Infusion

Use aseptic techniques throughout the entire procedure!

1. Remove the blue protective cap from the BAXJECT II Hi-Flow. Tightly connect the syringe to the BAXJECT II Hi-Flow. DO NOT DRAW AIR INTO THE SYRINGE (Fig. e). In order to ensure tight connection between syringe and BAXJECT II Hi-Flow, the use of a luer lock syringe is highly recommended (turn syringe in clockwise direction until stop position when mounting).
2. Invert the system so that the dissolved product is on top. Draw the dissolved product into the syringe by pulling the plunger back SLOWLY and ensure that the tight connection between BAXJECT II Hi-Flow and the syringe is maintained throughout the whole pulling process (Fig. f).
3. Disconnect the syringe.
4. If labeling of the product in the syringe occurs, wait until the foam is collapsed. Slowly administer the solution intravenously with the enclosed infusion set (or disposable needle).



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

#### If you use more FEIBA than you should:

Please inform your doctor immediately. Overdosage of FEIBA may increase the risk of undesired events, such as thromboembolism (formation of a blood clot with flushing into the blood vessels), consumption coagulopathy



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

#### 4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

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

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

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

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

**Blood and lymphatic system disorders:** Consumption coagulopathy (DIC), increase of inhibitor titer

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

**Nervous system disorders:** Feeling of numbness in the limbs (Hypoesthesia), Abnormal or reduced sensation (Paresthesia), Stroke (Thrombotic stroke, Embolic stroke), Sleepiness (Sedolence), Altered sense of taste (Dysgeusia)

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

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

**Respiratory, Thoracic, and Mediastinal disorders:** Obstruction of the pulmonary artery (Pulmonary embolism), Constriction of the air passages (Bronchospasm), Wheezing, Cough, Breathlessness (Dyspnea)

**Gastrointestinal disorders:** Vomiting, Diarrhea, Abdominal discomfort, Feeling of sickness (Nausea)

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

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

**Investigations:** Drop in blood pressure  
Rapid intravenous infusion can cause stabbing pain and a sensation of numbness in face and limbs, as well as a decrease in blood pressure.

Myocardial infarctions were observed after the administration of doses above the maximum daily dose and/or prolonged application and/or the presence of risk factors for thromboembolism.

#### Reporting of side effects

If you get any side effect, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can report side effects directly via HPRA Pharmacovigilance, Eadsford Terrace, IRL - Dublin 2; tel: +353 1 6764971. Fax: +353 1 6752517. Website: www.hpra.ie; e-mail: medsafety@hpra.ie. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

#### 5. HOW TO STORE FEIBA 25 U/ml.

Keep out of the sight and reach of children. Do not store above 25°C. Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.

Do not use FEIBA after the expiry date which is stated on the label and the carton. The expiry date refers to the last day of that month. Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

#### 6. CONTENTS OF THE PACK AND OTHER INFORMATION

##### What FEIBA 25 U/ml contains

##### Powder

- The active substance per vial is factor VIII inhibitor bypassing activity
- 1 ml contains 25 U factor VIII inhibitor bypassing activity.
- 1 vial FEIBA 25 U/ml contains 500 U (Units) factor VIII inhibitor bypassing activity in 200 - 600 mg human plasma protein.

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

- The other ingredients are sodium chloride and sodium citrate.

##### Solvent

- Water for injections

##### What FEIBA 25 U/ml looks like and contents of the pack

The product is presented as freeze-dried powder or friable solid of white to off-white or pale green color. The pH-value of the ready to use solution is between 6.9 and 7.5. Powder and solvent are supplied in vials made of glass and are closed with rubber stoppers.

**Presentation:** 1 x 500 U

##### Content of package:

- 1 vial with 500 U FEIBA powder for solution for infusion
- 1 vial with 20 ml Water for injections
- 1 BAXJECT II Hi-Flow for reconstitution
- 1 disposable syringe
- 1 disposable needle
- 1 butterfly needle with clamp

##### Marketing authorisation holder and manufacturer:

##### Marketing authorisation holder:

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 07  
A-1221 Vienna  
Austria

##### Manufacturer:

Baxter AG  
Industriestrasse 07  
A-1221 Vienna  
Austria

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

##### Austria

FEIBA 25 E/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

##### Bulgaria

FEIBA 25 U/ml powder and solvent for solution for infusion

##### Croatia

FEIBA 25 U/ml prašk i otapalo za infuziju za infuziju

##### Cyprus

FEIBA 25 U/ml κύβη και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

##### Denmark

Feiba

##### Estonia

FEIBA

##### Finland

Feiba

##### Greece

FEIBA 25 U/ml κύβη και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

##### Ireland

FEIBA 25 U/ml powder and solvent for solution for infusion

##### Norway

FEIBA

##### Romania

FEIBA 25 U/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă



**Slovenia**

FEIBA 25 6,7ml prašek in vialnik za raztopino za infundiranje

**Spain**

FEIBA 25 U/ml polvo y disolvente para solución para perfusión

**Sweden**

Felba 25 enheter/ml pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

This leaflet was last approved in 10/2016

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

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

**Posology**

Dosage and duration of treatment depend on the severity of the haemostatic disorder, the localization and the extent of the bleeding, as well as the clinical condition of the patient. Dosage and frequency of administration should always be guided by the clinical efficacy in each individual case.

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

Due to patient-specific factors the response to a bypassing agent can vary, and in a given bleeding situation patients experiencing insufficient response to one agent may respond to another agent. In case of insufficient response to one bypassing agent, use of another agent should be considered.

**Paediatric use (children)**

The experience in children under 6 years of age is limited; the same dose regimen as in adults should be adapted to the child's clinical condition.

**1) Spontaneous bleeding****Joint, muscle and soft tissue hemorrhage**

A dose of 60 – 75 U/kg body weight at 12-hour intervals is recommended for minor to moderately severe bleeding. The treatment is to be continued until a clear improvement of the clinical symptoms, e.g. reduction of pain, decrease of swelling or increase of joint mobility, occurs.

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

**Mucous membrane hemorrhage**

A dose of 60 U/kg body weight every 6 hours under careful monitoring of the patient (visual control of bleeding, repeated determination of hemoglobin) is recommended. If the bleeding does not stop, the dose may be increased to 100 U/kg body weight, however a daily dose of 200 U/kg body weight must not be exceeded.

**Other severe hemorrhages**

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

**2) Surgery**

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

**3) Prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors**

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

a dose of 70 – 100 U/kg body weight every other day is recommended. If necessary, the dose may be increased to 100 U/kg body weight per day or it may be decreased gradually.

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

FEIBA may be administered concomitantly with factor VIII administration, in a dosage range of 50 – 100 U/kg body weight, twice per day, until the factor VIII inhibitor titer has decreased to < 2 B.U.\*

\* 1 Bethesda Unit is defined as the amount of antibodies which inhibits 50% factor VIII activity in incubated plasma (2 h at 37°C).

**4) Use of FEIBA in special patient groups**

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

**Monitoring**

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

Due to the complex mechanism of action, no direct monitoring of active ingredients is available. Coagulation tests such as the whole blood coagulation time (WBCT), the thromboclastogram (TEG,  $\alpha$ -value) and the aPTT usually show only little reduction and do not necessarily correlate with the clinical efficacy. Therefore these tests have little significance in the monitoring of the therapy with FEIBA.

**Method of administration**

FEIBA is to be administered slowly intravenously. An infusion rate of 2 U/kg body weight per minute must not be exceeded. FEIBA is to be reconstituted immediately prior to administration. The solution should be used immediately (as the preparation does not contain preservatives). Do not use solutions which are cloudy or have deposits. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

**Therapy monitoring**

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

If clinically significant changes in blood pressure or pulse rate, respiratory distress, coughing or chest pain occur, the infusion is to be discontinued immediately and appropriate diagnostic and therapeutic measures are to be initiated. Significant laboratory parameters for DIC are a drop in fibrinogen, a drop of the thrombocyte count and/or the presence of fibrin-fibrinogen degradation products (FDP). Other parameters for DIC are a clearly prolonged thrombin time, prothrombin time or aPTT. In patients with inhibitor hemophilia or with acquired inhibitors to factors VIII, IX and/or XI, the aPTT is prolonged by the underlying disease.

Administration of FEIBA to patients with inhibitors may result in an initial anamnestic rise in inhibitor levels. Upon continued administration of FEIBA, inhibitors may decrease over time. Clinical and published data suggest that the efficacy of FEIBA is not reduced.

Patients with inhibitor hemophilia or with acquired inhibitors in coagulation factors, who are treated with FEIBA, may have



increased bleeding tendency as well as increased risk of thrombosis at the same time.

#### Laboratory tests and clinical efficacy

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

#### Significance of the thrombocyte count

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

#### Treatment of hemophilia B patients with inhibitors

The experience in hemophilia B patients with factor IX inhibitors is limited due to the rarity of the disease. Five hemophilia B patients with inhibitors were treated with FEIBA during clinical trials either on-demand prophylactically or for surgical interventions.

In a prospective open-label, randomized, parallel clinical study in hemophilia A or B patients with persistent high-titer inhibitors (09C701, PRODF), 56 patients were randomized to either 12 months ± 14 days of prophylactic or on-demand therapy. The 17 patients in the prophylaxis arm received 85 ± 15 U/kg FEIBA administered every other day and the 18 patients in the on-demand arm were treated individually determined by the physician. Two hemophilia B patients with

inhibitors were treated in the on-demand arm and one hemophilia B patient was treated in the prophylactic arm.

The median ABR (annualized bleeding rate) for all types of bleeding episodes in patients in the prophylaxis arm (median ABR = 7.9) was less than that of patients in the on-demand arm (median ABR = 28.7), which amounts to a 72.5% reduction in median ABRs between treatment arms.

In another completed prospective non-interventional surveillance study of the perioperative use of FEIBA (PASS-INT-003, SURF) a total of 34 surgical procedures were performed in 23 patients. The majority of patients (18) were congenital hemophilia A patients with inhibitors, two were hemophilia B patients with inhibitors and three were patients with acquired hemophilia A with inhibitors. The duration of FEIBA exposure ranged from 1 to 28 days, with a mean of 9 days and a median of 8 days. The mean cumulative dose was 89,347 U and the median dose was 53,000 U. For hemophilia B patients with inhibitors, the longest exposure to FEIBA was 21 days and the maximum dose applied was 7004 U. In addition 56 case reports are available when FEIBA was used for treatment and prevention of bleeding episodes in hemophilia B patients with factor IX inhibitor (24 hemophilia B patients with inhibitors were treated on-demand, four hemophilia B patients with inhibitors were treated prophylactically and eight hemophilia B patients with inhibitors were treated for surgical procedures).

There are also isolated reports on the use of FEIBA in the treatment of patients with acquired inhibitors to factors X, XI and XIII.

