

VALMISTEYHTEENVETO

FEIBA - Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FEIBA 500 U injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
FEIBA 1000 U injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
(Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen plasman proteiini, 200 – 600 mg
jossa F VIII vasta-aineen ohittavaa aktiivisuutta on 500 U*, kun se liuotetaan 20 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä, liuotetun valmisteen vahvuus on 25 U/ml

Ihmisen plasman proteiini, 400 – 1200 mg
jossa F VIII vasta-aineen ohittavaa aktiivisuutta on 1000 U*, kun se liuotetaan 20 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä, liuotetun valmisteen vahvuus on 50 U/ml

Ihmisen plasman proteiini, 1000-3000 mg
jossa F VIII vasta-aineen ohittavaa aktiivisuutta on 2500 U*, kun se liuotetaan 50 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä, liuotetun valmisteen vahvuus on 50 U/ml

* Liuos, jossa on 1 yksikkö FEIBAA, lyhentää tekijä VIII-vasta-aineplasman aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa (APTT) 50 %:iin puskuriarvosta (nolla-arvo).

FEIBA-valmisteessa on myös tekijät II, IX ja X pääasiassa inaktivoituna muodossa sekä aktivoitua tekijä VII. Tekijä VIII koagulantti-antigeenin (F VIII C:Ag) pitoisuus on korkeintaan 0,1 U/1 U FEIBAA. Kallikreiini-kininijärjestelmän tekijöitä on mukana hyvin pieni määrä tai ei lainkaan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkea, luonnon valkoinen tai vaalean vihertävä kylmäkuivattu jauhe tai mureneva kakku. Liuotetun valmisteen pH on 6,8 -7,6.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

FEIBA on tarkoitettu verenvuotojen ennaltaehkäisyyn ja hoitoon, myös kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä verenvuotojen ehkäisyyn potilaille, joilla on F VIII vasta-aineita. Lisäksi FEIBAA voidaan antaa vaikeissa tai hengenvaarallisissa verenvuodoissa potilaille, joilla ei ole hemofiliaa ja joilla on hankinnaisia F VIII vasta-aineita.

4.2 Annostus ja antotapa

Hemofiliaan perehtynyt lääkäri aloittaa hoidon ja valvoo sitä.

Annostus

Suositusannos on yleensä 50-100 U FEIBA/kg. Vuorokausiannos ei kuitenkaan saa ylittää 200 U/kg eikä kerta-annos 100 U/kg.

Potilaan vasta-ainepitoisuus ei vaikuta annostukseen. Koska hoitovaste voi vaihdella yksilöllisesti, annossuositukset ovat vain ohjeellisia.

Hyytymiskokeiden tulokset, kuten kokoveren hyytymisaika, tromboelastogrammi ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika, osoittavat yleensä vain vähäistä hyytymisen nopeutumista eivätkä välttämättä korreloi kliinisen paranemisen kanssa. Tästä syystä näistä kokeista ei juuri ole hyötyä FEIBA-hoidon seurannassa.

Spontaani verenvuoto

Nivel-, lihas- ja pehmytkudosverenvuoto

Lievässä ja kohtalaisessa verenvuodossa suositusannos on 50 - 75 U/kg 12 tunnin välein.

Hoitoa tulee jatkaa, kunnes kliinisen paranemisen merkit, esimerkiksi kivun lievittyminen, turvotuksen väheneminen tai nivelen liikkuvuus, ovat selvästi havaittavissa.

Runsaassa lihas- tai pehmytkudosverenvuodossa, esimerkiksi retroperitoneaalivuodossa, suositusannos on 100 U/kg 12 tunnin välein.

Limakalvoverenvuoto

Suositusannos on 50 U/kg kuuden tunnin välein. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti (näkyvät verenvuotokohdat, toistuvat hematokriittimääritykset). Jos verenvuoto ei lakkaa, annosta voidaan suurentaa 100 yksikköön painokiloa kohti, mutta maksimivuorokausiannosta 200 U/kg ei saa ylittää.

Muu vaikea verenvuoto

Vaikeaa verenvuotoa esimerkiksi keskushermostossa on hoidettu tehokkaasti annoksella 100 U/kg 12 tunnin välein. Yksittäistapauksissa FEIBAA voidaan antaa kuuden tunnin välein, kunnes potilaan kliininen tila on selvästi parantunut (maksimi-vuorokausiannosta ei saa ylittää!).

Leikkaukset

Annostus on 50-100 U/kg kuuden tunnin välein maksimi-vuorokausiannosta ylittämättä.

Ennaltaehkäisy

Verenvuodon ennaltaehkäisy potilailla, joilla on korkea inhibiittori titteri ja toistuvia

vuotoja ja joiden ITI (immune tolerance induction; immuunivasteen siedätys) on epäonnistunut tai sitä ei voida harkita: suositellaan 70 – 100 U/kg annosta joka toinen päivä. Annosta voidaan nostaa 100 U/kg annettavaksi joka päivä, jos potilaan verenvuoto jatkuu. Annosta voidaan asteittain vähentää, mikäli se katsotaan sopivaksi.

Verenvuodon ehkäisy potilailla, joilla on korkea inhibiittori titteri ja jotka saavat siedätyshoitoa: Feibaa voidaan antaa samanaikaisesti hyytymistekijä VIII konsentraattien kanssa, 50 -100 U/kg, kaksi kertaa päivässä kunnes hyytymistekijä VIII inhibiittorit ovat vähentyneet alle 2 B.U.*

* Bethesda-yksikkö: se määrä vasta-ainetta, joka estää 50 %:sesti tuoreen keskimääräisen ihmisplasman hyytymistekijä VIII aktiivisuuden kahden tunnin inkubaation 37 °C:ssa aikana.

Antotapa

Liuota valmiste kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla ja anna hitaalla injektioilla tai infuusiolla laskimoon. Injektio/infuusionopeutta 2 U/kg/min ei saa ylittää.

4.3 Vasta-aiheet

Alla esitetyistä hoitovaihtoehdoista riippuen kontraindikaatiot ovat joko suhteellisia tai absoluuttisia.

Seuraavissa tapauksissa FEIBAA tulisi antaa vain, jos hoitovastetta ei voida saavuttaa sopivalla hyytymistekijäkonsentraatilla esimerkiksi suuren vasta-ainepitoisuuden vuoksi.

Fibriininhukkaoireyhtymä (DIC):

- Laboratorioarvot ja/tai kliiniset oireet viittaavat selvästi fibriininhukkaoireyhtymään.
- Laboratorioarvot, histologiset ja/tai kliiniset löydökset viittaavat maksavaurioon. Näillä potilailla fibriininhukkaoireyhtymän kehittymisen vaara on lisääntynyt, koska aktivoituneiden hyytymistekijöiden puhdistuma on hidastunut.

Sydäninfarkti, akuutti tromboosi ja/tai embolia:

Potilailla, joilla on todettu tai epäillä olevan sepelvaltimotauti, sekä potilailla, joilla on akuutti tromboosi ja/tai embolia, FEIBA on indisoitu vain hengenvaarallisissa verenvuodoissa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varotoimet

Jos FEIBA-lääkityksen aikana esiintyy yliherkkyysoireita, injektio/infuusio tulee lopettaa. Vähäiset reaktiot voidaan hoitaa antihistamiinilla, vaikeiden hypotoniareaktioiden hoidossa noudatetaan sokin hoito-ohjeita.

Feiba 500 U ja 1000 U injektio-pullossa on noin 80 mg natriumia. Suurimmassa vuorokausiannoksessa voi olla yli 200 mg natriumia, mikä voi aiheuttaa haittaa potilaille, joiden ruokavaliassa pitää olla vähän natriumia.

Hoidon seuranta:

Kerta-annosta 100 U/kg ja vuorokausiannosta 200 U/kg ei tule ylittää. Potilaita, jotka saavat kerta-annoksina 100 U/kg, tulee tarkkailla mahdollisten fibriininhukkaoireyhtymän tai akuutin sydänlihaskemian oireiden toteamiseksi. FEIBAA tulee käyttää suurina annoksina vain niin kauan kuin on ehdottoman välttämätöntä verenvuodon tyrehtyttämiseksi.

Jos potilaalla esiintyy verenpaineen tai syketiheyden muutoksia, hengitysvaikeutta, rintakipua ja yskää, infuusio on heti lopetettava ja aloitettava asianmukaiset diagnostiset ja hoitotoimenpiteet. Fibriininhukkaan viittaavia laboratoriotuloksia ovat fibrinogeenin ja verihiutaleiden määrän lasku ja/tai fibriinin/fibrinogeenin hajoamistuotteet (FDP). Muita merkkejä fibriininhukkaoireyhtymästä ovat huomattavasti pidentynyt trombiiniaika, protrombiiniaika tai APTT.

Potilaat, joilla ei ole hemofiliaa

Potilailla, joilla ei ole hemofiliaa ja joilla on hankinnaisia F VIII, F XI tai F XII vasta-aineita, voi olla samanaikaisesti sekä verenvuototaipumus että suurentunut tromboosiriski.

Laboratoriokokeet ja kliininen tehokkuus

In vitro -kokeet, joilla mitataan valmisteen tehokkuutta, esimerkiksi APTT, kokoveren hyytymisaika (WBCT) ja tromboelastogrammi (TEG), eivät välttämättä korreloi kliinisen paranemisen kanssa. Sen vuoksi yritykset normalisoida näitä arvoja FEIBA-annosta suurentamalla eivät aina onnistu eikä niitä missään tapauksessa suositella, koska yliannostukseen liittyy fibriininhukkaoireyhtymän riski.

Verihiutalemäärän merkitys

Jos vaste FEIBA-hoitoon on puutteellinen tai heikkenee, on suositeltavaa määrittää veren verihiutalepitoisuus, koska hoidon tehoamisen edellytyksenä on, että toiminnallisesti intakteja verihiutaleita on riittävästi.

Muut varotoimet

Veri- tai plasmavalmisteita saavien potilaiden rokotussuojan on oltava kunnossa.

Virusvaroitus

Ihmisverestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden aiheuttamien infektioiden ennalta estämiseksi vakiovaatimuksiin kuuluu luovuttajien valikointi, luovutettujen veriyksiköiden ja plasmapoolien seulonta infektion varalta ja valmistuksessa käytettävät tehokkaat viruksien inaktivaatio- ja poistomenetelmät. Tästä huolimatta ihmisen verestä valmistettuja lääkkeitä käytettäessä ei täysin pystytä sulkemaan pois niiden kautta tarttuvien tuntemattomien tai tunnettujen taudinaiheuttajien mahdollista siirtymistä.

Näiden menetelmien katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HIV, HBV ja HCV, sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen. Näillä menetelmillä on kuitenkin vain rajoitettu teho vaipattomia viruksia (kuten parvovirus B19) vastaan.

Parvovirus B19 voi olla vaarallinen raskaana oleville naisille (sikiöinfektio) tai potilaille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt tai joilla on jonkin tyyppinen anemia (kuten sirppisoluanemia tai hemolyttinen anemia).

On erittäin suositeltavaa, että aina kun Feiba-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan potilastietoihin, jotta potilas ja valmiste-erä pystytään

yhdistämään toisiinsa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antifibrinolyyttejä, kuten epsilon-aminokapronihappoa, ei pitäisi antaa samanaikaisesti FEIBA-hoidon kanssa.

Jos antifibrinolyyttejä, kuten traneksaamihappoa tai epsilon-aminokapronihappoa, ja FEIBAA annetaan samanaikaisesti, niiden antovälin tulee olla vähintään kuusi tuntia.

4.6 Raskaus ja imetys

FEIBAN turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole tutkittu. Eläinkokeiden perusteella ei voida arvioida valmisteen turvallisuutta lisääntymisen, alkion tai sikiön kehityksen, raskauden kulun eikä peri- ja postnataalikehityksen kannalta.

Koska veritulppariski on raskauden aikana suurentunut, FEIBAA tulisi käyttää vain, jos muuta hoitoa ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei tunneta.

4.8 Haittavaikutukset

Alla luetellut haittavaikutukset on raportoitu myynnin aloittamisen jälkeen. Esiintyvyyttä ei voida arvioida tietojen luonteen vuoksi ja siksi esiintyvyydeksi on luokiteltu tuntematon.

| MedDRA järjestelmän mukainen elinluokitus | Haittavaikutus MedDRA termein |
|---|--|
| veri ja imukudos | fibriinihukkaoireyhtymä (DIC) |
| sydän | sydäninfarkti |
| yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | injektiokohdan kipu, kuume |
| immuunijärjestelmä | yliherkkyys, nokkosihottuma, anafylaktiset reaktiot |
| tutkimukset | verenpaineen lasku |
| hermosto | heikentynyt tuntoaisti, fasiaalinen heikentynyt tuntoaisti |
| ruoansulatuskanava | pahoinvointi |
| verisuonisto | tukokset, verenpaineen lasku |

Nopea laskimoinjektio tai –infuusio voi aiheuttaa puutumista ja pistävää kipua kasvoissa ja raajoissa, samoin verenpaineen laskua.

Sydäninfarkteja on todettu ylitettäessä suositeltu korkein vuorokausiannos ja/tai hoito on kestänyt pitkään ja/tai potilaalla on ollut tromboembolialle altistavia riskitekijöitä.

Virusturvallisuus ks. 4.4.

4.9 Yliannostus

FEIBAn yliannostus voi lisätä haittavaikutusten, esimerkiksi tromboembolian, fibriininhukkaoireyhtymän tai sydäninfarktin, riskiä (ks. kohta 4.2).

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hyytymistekijä VIII vasta-aineen ohittava aine, ATC koodi B02BD03.

Vaikka FEIBA kehitettiin 1970 –luvun alussa ja sen hyytymistekijä VIII vasta-aineen ohittava ominaisuus osoitettiin sekä in vitro että in vivo, sen aktiivisuuden periaate on vielä tieteellisen keskustelun kohde. Kuitenkin tuore tieteellinen työ viittaa siihen, että FEIBAn vaikutustavassa aktivoituneen protrombiinikompleksin spesifisillä komponenteilla, zymogeeni protrombiini (F II) ja aktivoitu tekijä X (FXa), on tärkeä merkitys.

5.2 Farmakokinetiikka

Koska FEIBAssa on useita hyytymistekijöitä, joiden puoliintumisajat vaihtelevat keskenään, ei FEIBAN farmakokineettisistä ominaisuuksista voida esittää yhtä varsinaista lukua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tekijä VIII akuutin toksisuuden tutkimuksissa tajuttomilla ja tavallisilla hiirillä sekä rotilla, ihmisten korkeinta päiväannosta (200 U/kg) suuremmilla annoksilla, todettiin FEIBAn haittavaikutusten johtuvan pääosin hyperkoagulaation aiheuttamista farmakologisista ominaisuuksista.

Eläinten toksisuustutkimuksia toistetuilla annoksilla ei pidetä käytännössä asianmukaisina, koska vaikutus tulee heterologisten proteiinien vasta-aineiden kehittymisen kautta.

Koska ihmisen plasmasta valmistetulla hyytymistekijöillä ei ole kliinisessä käytössä todettu kasvaimia aiheuttavia eikä mutageenisia vaikutuksia, kokeellisia tutkimuksia varsinkaan heterologisilla lajeilla ei pidetä tarpeellisina.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

natriumkloridi
natriumsitraatti

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kuten muitakaan veren hyytymistekijäkonsentraatteja, FEIBAA ei saa sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin ennen infusointia, koska se voi heikentää valmisteen tehoa ja turvallisuutta. Yhteinen laskimokanyyli tulee huuhtoa isotonisella natriumkloridiliuoksella ennen FEIBA-infuusiota ja sen jälkeen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Liuotetun valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 3 tuntia 20 – 25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos tulee käyttää heti. Liuotettua valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

500 U, 1000 U:

Injektio/infuusiokuiva-aine injektio­pullossa (tyypin II lasia) ja liuotin 20ml injektio­pullossa (tyypin I lasia), joissa klooributylikumitulpat ja suojahatut.

2500 U:

Injektio/infuusiokuiva-aine injektio­pullossa (tyypin II lasia) ja liuotin 50 ml injektio­pullossa (tyypin I lasia), joissa klooributylikumitulpat ja suojahatut.

Mukana ovat apuvälineet: siirtoneula, ilmastusneula, suodatinneula tai BaxJect II Hi-Flow (neulattomaan liuottamiseen), kertakäyttöneula, steriili siipineulasetti ja steriili kertakäyttöruisku.

Pakkauskoko: pakkaus (I injektio­kuiva-aine + II liuotin).

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Liuota FEIBA käyttövalmiiksi pakkauksessa olevaan injektionesteisiin käytettävään veteen juuri ennen potilaalle antamista. Käytä aseptista tekniikkaa liuottamisessa. Käyttövalmis liuos on käytettävä heti, koska valmisteessa ei ole säilytysaineita.

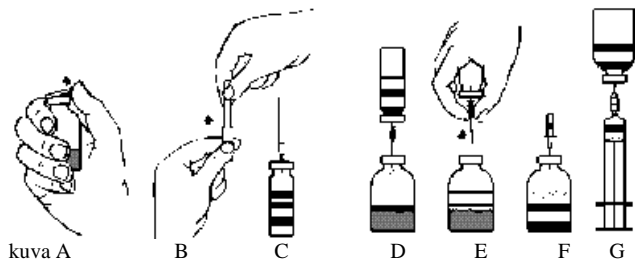
Liuotettu valmiste on väritön tai hieman kellertävä kirkas tai opalisoiva liuos. Liuosta, joka on sameaa tai jossa on saostumia, ei saa käyttää.

Älä käytä, jos laite neulattomaan liuottamiseen tai siirtoneula, niiden steriilisuojat tai pakkaus on vaurioitunut.

Osittain käytetty lääkevalmiste tai jäte hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Injektiokuiva-aineen liuottaminen käytettäessä siirtoneulaa

1. Anna avaamattoman liuotinaaineinjektiopullon (injektionesteisiin käytettävä vesi) lämmetä huoneen lämpöiseksi esim. vesihauteessa useita minutteja (enintään +37 °C).
2. Poista kuiva-aineinjektiopullon ja liuotininjektiopullon suojakorkit (kuva A) ja desinfioi molempien tulpat.
3. Poista suojus siirtoneulan toisesta päästä kiertämällä ja vetämällä (kuva B). Työnnä neula liuotininjektiopullon tulpan läpi (kuva C).
4. Poista suojus siirtoneulan toisesta päästä koskettamatta paljasta neulaa.
5. Pidä liuotininjektiopulloa ylösalaisin kuiva-aineinjektiopullon yläpuolella ja työnnä siirtoneulan vapaa pää kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi (kuva D). Alipaine imee liuottimen kuiva-aineinjektio-pulloon.
6. Irrota injektiopullot toisistaan vetämällä neula pois kuiva-aineinjektio-pullostasta (kuva E). Pyöritä kuiva-aineinjektio-pulloa varovasti liukenemisen nopeuttamiseksi.
7. Kun kuiva-aine on täysin liuennut, vie ilmastusneula injektiopulloon (kuva F), jolloin mahdollinen vaahto painuu kasaan. Poista ilmastusneula.



Injektio/infuusio:

1. Poista suodatinneulan suojus kiertämällä ja vetämällä ja kiinnitä neula steriiliin kertakäyttöruiskuun. Vedä liuos ruiskuun (kuva G).
2. Irrota suodatinneula ruiskusta ja anna liuos hitaana injektiona laskimoon pakkauksessa olevalla siipineulasetillä (tai pakkauksessa olevalla kertakäyttöneulalla).

Jos liuos annetaan infuusiona, on käytettävä kertakäyttöistä infuusiolaitteistoa, jossa on riittävä suodatin, vähintään 149 mikrometrin huokoskoko.

Liuottaminen käytettäessä BaxJect II Hi-Flow laitetta

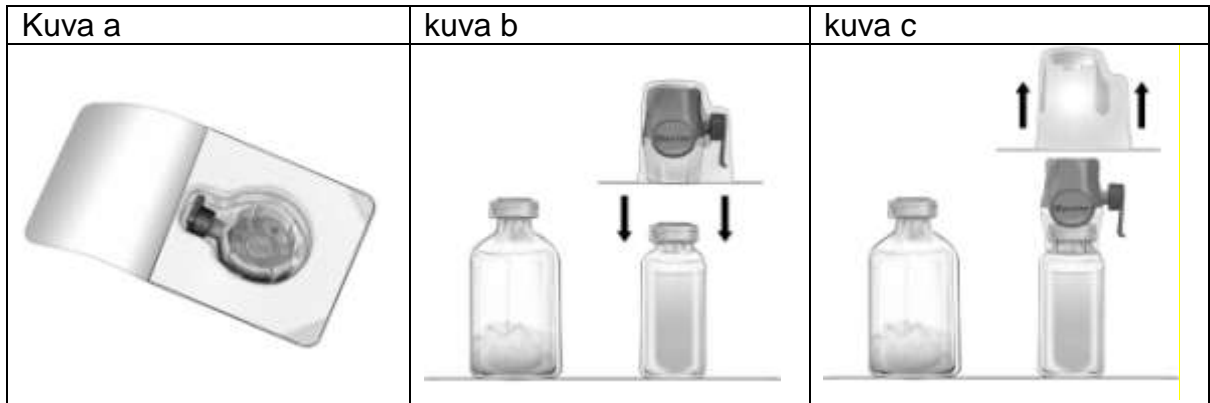
käytä aseptista tekniikkaa

1. Anna avaamattoman liuotin injektiopullon (injektionesteisiin käytettävä vesi) lämmetä huoneen lämpöiseksi (15 – 25 °C) esim. vesihauteessa useita minutteja (enintään +37 °C).
2. Poista kuiva-aineinjektiopullon ja liuotin injektiopullon suojakorkit ja desinfioi molempien tulpat. Aseta pullot tasaiselle alustalle.
3. Avaa BaxJect II Hi-Flow -pakkaus vetämällä repäisykansi pois, koskematta pakkauksen sisäpuolelle (kuva a). Älä poista laitetta pakkauksestaan.
4. Käännä se ylösalaisin ja työnnä kirkas muovikanyyli liuotin (vesi)pullon tulpan läpi

(kuva b). Tartu pakkauksen kulmasta ja poista pakkaus BaxJect II Hi-Flow-laitteen päältä (kuva c). Älä poista BaxJect II laitteen sinistä suojusta.

5. Käännä liuotin (vesi)pullo ja siinä kiinni oleva BaxJect II Hi-Flow -järjestelmä ylösalaisin niin, että liuotin (vesi)pullo on ylimpänä laitteen päällä. Työnnä purppuran värinen muovikärki Feiban kuiva-ainepullon tulpan läpi. Alipaine imee liuottimen Feiban kuiva-ainepulloon (kuva d).

6. Pyöritä pulloa varoen kunnes kaikki kuiva-aine on liuennut. Varmistu, että kaikki Feiba kuiva-aine on liuennut, muutoin ei vaikuttava aine pääse suodattimen läpi.



Antotapa

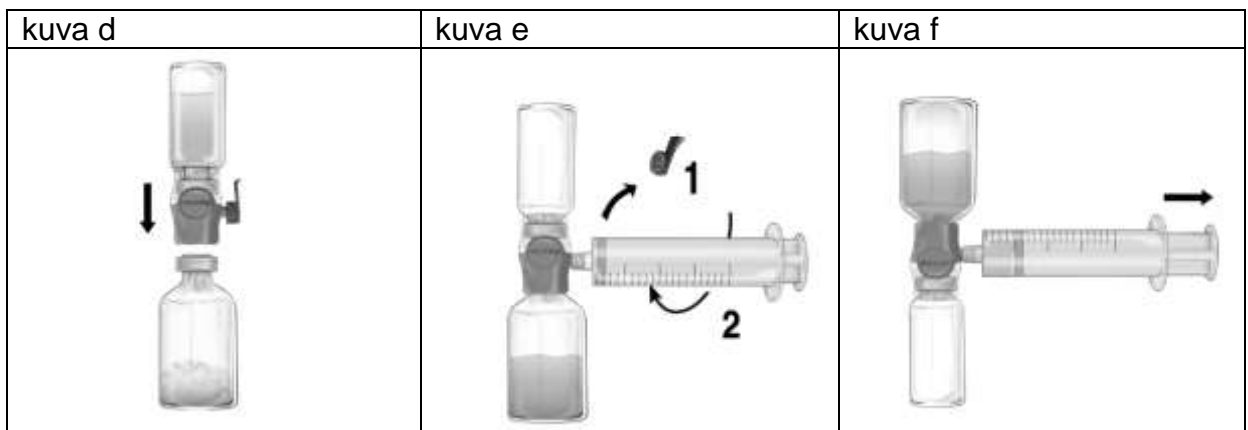
1. Poista BaxJect II Hi-Flow -laitteen sininen suojuus (kuva d). Ota ruisku ja kiinnitä se BaxJect II Hi-Flow -laitteeseen (ÄLÄ VEDÄ ILMAA RUISKUUN) (kuva e).

2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (liuotettu Feiba ylönnä). Vedä Feiba liuos ruiskuun vetämällä hitaasti mäntää (kuva f).

3. Irrota ruisku.

Anna injektio hitaasti laskimoon siipineulasetin (tai kertakäyttöneulan) avulla. Jos liuos annetaan infuusiona, on käytettävä kertakäyttöistä infuusiolaitteistoa, jossa on riittävä suodatin.

Infuusio-/injektionopeutta 2 U/kg/min ei saa ylittää.



7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
ITÄVALTA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

500 U:12358
1000 U: 12359

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.5.1997

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.5.2011