

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

FEIBA 100 E/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is FEIBA en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is FEIBA en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

FEIBA is een medicijn gemaakt van menselijk bloedplasma. Het zorgt ervoor dat uw bloed stolt (hemostase), zelfs als bloedstollingsfactoren in uw lichaam verminderd of afwezig zijn.

FEIBA wordt gebruikt voor de behandeling en het voorkomen van bloedingen bij patiënten met hemofilie A met remmers (inhibitoren). Hemofilie is een stoornis waarbij uw bloed niet goed stolt door een tekort aan bloedstollingsfactor VIII. Sommige patiënten maken remmers (inhibitoren) aan die de stollingsfactor onwerkzaam maken.

FEIBA wordt gebruikt voor de behandeling van bloedingen bij patiënten met hemofilie B met inhibitoren.

FEIBA wordt gebruikt voor de behandeling en het voorkomen van bloedingen bij patiënten die geen hemofilie hebben, maar waarvan het lichaam wel antistoffen heeft aangemaakt tegen stollingsfactor VIII.

Bovendien wordt FEIBA gebruikt uit voorzorg bij chirurgische ingrepen bij patiënten met hemofilie A met inhibitoren.

FEIBA kan worden gebruikt voor patiënten van alle leeftijden.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Vertel het uw arts als u een allergie heeft.

Vertel het uw arts als u een natrium-beperkt (minder zout) dieet volgt.

Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?

In de volgende situaties mag FEIBA alleen worden gebruikt als uw arts denkt dat een behandeling met het juiste stollingsfactorconcentraat niet goed genoeg zal werken (bijvoorbeeld als u een hoge hoeveelheid remmers (inhibitor titer) van de stollingsfactor heeft):

- U bent allergisch voor bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor of een van de andere stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U heeft een diffuse intravasale stolling (DIS). Dit is een levensbedreigende stoornis van de bloedstolling. Uw lichaam gebruikt onnodig stollingsfactoren in het hele lichaam. Hierdoor ontstaan veel bloedpropjes in de bloedvaten die de bloedstroom blokkeren.
- In geval van een hartinfarct, acute trombose (vorming van een bloedprop in een bloedvat) en/of embolieën (bloedprop raakt los van het bloedvat en voert mee met de bloedstroom). FEIBA mag alleen worden gebruikt bij levensbedreigende bloedingen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts voordat u dit medicijn gebruikt. Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden. Dit is het geval bij alle medicijnen die van bloed zijn gemaakt (plasma producten) en die in de ader (intraveneus) worden toegediend. Om een allergische reactie zo snel mogelijk te kunnen herkennen, moet u zich bewust zijn van mogelijke vroege symptomen van een overgevoeligheidsreactie zoals

- rode huid (erytheem)
- huiduitslag
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- jeuk over het hele lichaam
- zwelling van de lippen en tong
- moeite met ademen (dyspneu)
- gevoel van beklemming op de borst
- zich niet lekker voelen
- duizeligheid
- daling van de bloeddruk

Andere symptomen van overgevoeligheidsreacties op plasma-afgeleide producten zijn onder andere zich sloom voelen, weinig energie hebben en veel willen slapen (lethargie) en rusteloosheid.

Als u een of meer van deze verschijnselen krijgt, stop dan onmiddellijk de infusie en neem direct contact op met uw arts. De bovengenoemde symptomen kunnen een vroeg signaal zijn van een anafylactische shock (heftige reactie van uw lichaam door een erge allergie). Bij ernstige symptomen is het nodig dat u met spoed behandeld wordt.

Als uw arts denkt dat u allergisch bent voor FEIBA of voor een van de hulpstoffen, dan zal uw arts FEIBA alleen opnieuw toedienen als het verwachte voordeel van de behandeling belangrijker is dan het risico van het opnieuw gebruiken van het medicijn. Ook kijkt de arts of u met een ander (preventief of alternatief) medicijn behandeld kunt worden.

- Krijgt u last van grote veranderingen in bloeddruk of hartslag, moeite met ademen, hoesten of pijn op de borst? Stop dan onmiddellijk met de infusie en neem contact op met uw arts. Uw arts zal u goed onderzoeken en de juiste behandeling starten.
- Heeft u hemofilie met inhibitoren of geen hemofilie maar wel antistoffen tegen stollingsfactoren? Dan kan u tijdens de behandeling met FEIBA sneller bloeden dan normaal, en heeft u een verhoogd risico op een bloedpropje dat vast komt te zitten in een bloedvat (trombose).

Tijdens de behandeling met FEIBA zijn er gevallen geweest van trombotische en trombo-embolische incidenten (dit zijn problemen door verstopping van een bloedvat door een bloedprop), waaronder diffuse intravasale stolling (DIS), veneuze trombose (vorming van een bloedprop in een ader), longembolie (afsluiting van een longslagader door een bloedprop), hartinfarct, en beroerte. Gelijktijdig gebruik van recombinant Factor VIIa (rFVIIa) kan waarschijnlijk het risico op deze problemen verhogen. Enkele van deze trombo-embolische incidenten kwamen voor bij patiënten die hoge doses FEIBA kregen.

Een ander bedrijf heeft een onderzoek uitgevoerd naar emicizumab (een middel om bloedingen te voorkomen bij patiënten met hemofilie A). Tijdens het onderzoek werden sommige patiënten die last hadden van doorbraakbloedingen behandeld met FEIBA om de bloedingen onder controle te krijgen. Een aantal van die patiënten ontwikkelden trombotische microangiopathie (TMA). TMA is een ernstige en mogelijk levensbedreigende aandoening. Als mensen deze aandoening hebben, kan de wand van de bloedvaten beschadigd zijn en bloedpropjes kunnen zich ontwikkelen in kleine bloedvaten. In enkele gevallen kan dit schade aan de nieren en andere organen veroorzaken. In geval van doorbraakbloedingen tijdens de behandeling met emicizumab (-profylaxe), neem dan onmiddellijk contact op met uw behandelend arts of het Hemofiliebehandelcentrum.

Tijdens het bereiden van medicijnen uit menselijk bloed of plasma worden een aantal maatregelen genomen om te voorkomen dat infecties op patiënten worden overgedragen. Deze maatregelen zijn:

1. Het zorgvuldig uitkiezen van bloed- en plasmadonoren om mogelijke dragers van infectieziekten uit te sluiten.
2. Het testen van individuele donaties en plasmapools (verzameling van plasma afkomstig van meerdere donoren) op bepaalde infectiemarkers.
3. Het nemen van stappen in het verwerkingsproces van bloed en plasma die virussen kunnen inactiveren of verwijderen.

Ondanks deze voorzorgsmaatregelen is er nog steeds een klein risico op het doorgeven van ziektes wanneer medicijnen toegediend worden die bereid zijn uit menselijk bloed of plasma. Dat geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere ziekteverwekkers.

Deze genomen maatregelen werken goed tegen ingekapselde virussen zoals humaan immuundeficiëntie virus (HIV), hepatitis B virus en hepatitis C virus, en tegen niet-ingekapselde virussen zoals hepatitis A virus. Deze maatregelen werken minder goed tegen niet-omhulde virussen zoals parvovirus B19. Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn voor zwangere vrouwen (foetale infectie) en personen met immuundeficiëntie of die een bepaalde vorm van bloedarmoede hebben (bijv. sikkelcelziekte of hemolytische anemie).

Uw arts kan u adviseren om inenting tegen hepatitis A en B te overwegen als u vaker plasma-afgeleide stollingsfactor VIII-concentraten (medicijnen die worden gebruikt bij bloedstollingsstoornissen zoals FEIBA) krijgt toegediend.

Na toediening van hoge doses FEIBA kunt u tijdelijk een verhoging van passief overgedragen Hepatitis B oppervlakte-antistoffen krijgen. Dit kan leiden tot een verkeerde conclusie bij positieve resultaten van bloedonderzoek (serologisch onderzoek).

FEIBA is een medicijn gemaakt van bloedplasma en kan stoffen bevatten die een reactie kunnen veroorzaken zodra FEIBA wordt toegediend. Hierdoor kunnen iso-hemagglutinines aanwezig zijn (dit zijn antistoffen die de hechting van rode bloedcellen van een ander persoon veroorzaken). Dit proces kan leiden tot verwarrende resultaten in bloedtesten.

Het wordt sterk aanbevolen de naam en het chargenummer (lot) van het product op te schrijven, telkens wanneer u FEIBA toegediend krijgt, om zo een overzicht te houden van de gebruikte lots.

Kinderen

Er is weinig ervaring bij kinderen jonger dan 6 jaar. Het doseringsschema dat wordt gebruikt bij volwassenen moet worden aangepast naar de klinische toestand van het kind.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast FEIBA nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Er zijn geen geschikte en goed-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd naar het gecombineerd of opeenvolgend gebruik van FEIBA en andere bloedstillingsmedicijnen: recombinant factor VIIa, antifibrinolytica (medicijnen tegen de afbraak van bloedpropjes) of emicizumab. Het is belangrijk om rekening te houden met het risico op bloedpropjes als systemische antifibrinolytica zoals tranexaminezuur en aminocapronzuur worden gebruikt tijdens de behandeling met FEIBA. Daarom mogen antifibrinolytica niet gebruikt worden gedurende ongeveer 6 tot 12 uur na toediening van FEIBA.

Als FEIBA gelijktijdig gebruikt wordt met recombinant factor VIIa (rFVIIa) kan er mogelijk een wisselwerking optreden. Dit wordt verwacht op basis van de beschikbare resultaten uit onderzoek (*in vitro* gegevens en klinische waarnemingen). Mogelijk zorgt deze wisselwerking voor het ontstaan van een bloedprop in uw bloedvat (een trombo-embolisch voorval).

Heeft u het medicijn emicizumab gekregen (een middel om bloedingen te voorkomen bij patiënten met hemofilie A)? Vertel dit dan aan uw arts als u behandeld gaat worden met FEIBA. Er zijn dan namelijk bepaalde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen nodig die overwogen moeten worden. U moet goed in de gaten worden gehouden door uw arts.

Zoals bij alle bloedstillingsmedicijnen, moet FEIBA niet worden gemengd met andere medicijnen vóór toediening omdat de werkzaamheid en tolerantie (verdraagbaarheid) van de bereiding verminderd kan zijn. Het wordt geadviseerd om een algemene veneuze toegang (het infuusslangetje of naald) vóór en na de toediening van FEIBA te spoelen met fysiologisch zoutoplossing.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Uw arts zal beslissen of FEIBA gebruikt mag worden tijdens zwangerschap of borstvoeding. Vanwege het verhoogde risico op een bloedpropje dat vast komt te zitten in een ader (trombose) tijdens de zwangerschap, mag FEIBA alleen worden toegediend onder zorgvuldig medisch toezicht en alleen als het absoluut noodzakelijk is. Informatie over parvovirus B19-infectie is te vinden in rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?'.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit medicijn heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

FEIBA bevat natrium

500 E

Dit medicijn bevat ongeveer 40 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 2% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

1.000 E

Dit medicijn bevat ongeveer 80 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

2.500 E

Dit medicijn bevat ongeveer 200 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 10% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit medicijn?

Meng het gevriesdroogde FEIBA-poeder met het bijgeleverde oplosmiddel en dien de oplossing in een ader (intraveneus) toe.

Gebruik dit medicijn altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel u van dit medicijn moet krijgen, hoe vaak u dit medicijn moet krijgen en hoe lang u moet worden behandeld hangt af van de ernst van uw bloedstillingsstoornis, de plaats en de grootte van de bloeding en uw gezondheidstoestand en reactie op het medicijn. Uw arts berekent de dosis en hoe lang u moet wachten tot de volgende dosis op basis van uw persoonlijke behoeften. Pas de dosis die uw arts heeft vastgesteld niet aan en stop niet zelf met de toediening van het medicijn.

Vertel het uw arts of apotheker als u denkt dat de werking van FEIBA te sterk of niet sterk genoeg is.

Verwarm het product tot kamer- of lichaamstemperatuur vóór toediening, als dit nodig is.

FEIBA moet direct voor toediening worden bereid. De oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt (omdat het medicijn geen conserveringsmiddelen bevat).

Zwenk voorzichtig totdat alle stoffen zijn opgelost. Wees er zeker van dat FEIBA volledig is opgelost; anders zullen minder FEIBA-eenheden door het filter heen gaan.

Oplossingen die troebel zijn of deeltjes bevatten moeten op de juiste manier worden weggegooid.

Gebruik geopende injectieflacons niet opnieuw.

Gebruik alleen het bijgeleverde water voor injecties en het bijgeleverde hulpmiddel voor de bereiding.

Als hulpmiddelen anders dan die bijgeleverd zijn gebruikt worden, wees er dan zeker van dat een geschikte filter wordt gebruikt met ten minste 149 micrometer poriegrootte.

Gebruik het product niet als de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.

Niet bewaren in de koelkast na bereiding.

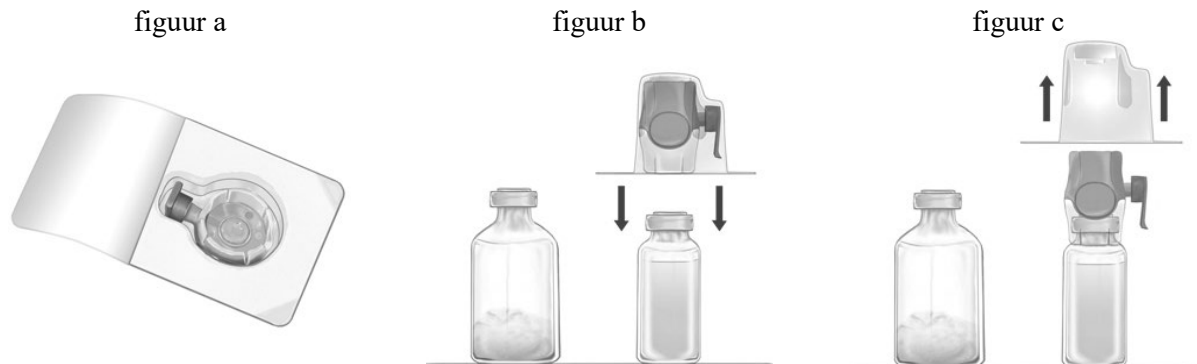
Na volledige bereiding van FEIBA moet de injectie of infusie onmiddellijk worden gestart en worden voltooid binnen 3 uur na bereiden.

Gooi al het ongebruikte medicijn of afvalmateriaal weg volgens de regels die in uw regio gelden.

Mengen van het poeder ter voorbereiding van een oplossing voor infusie met de BAXJECT II Hi-Flow:

1. Warm de ongeopende injectieflacon met oplosmiddel (water voor injecties) op tot kamertemperatuur of maximaal +37 °C als dit nodig is, met gebruik van bijvoorbeeld een waterbad gedurende enkele minuten.
2. Verwijder de beschermkapjes van de injectieflacon met poeder en de injectieflacon met oplosmiddel, en desinfecteer de rubberen stoppen van beide injectieflacons. Plaats de injectieflacons op een vlakke ondergrond.
3. Open de verpakking van de BAXJECT II Hi-Flow door de beschermfolie te verwijderen zonder de inhoud van de verpakking aan te raken (figuur a). Neem het hulpmiddel nog niet uit de verpakking.
4. Draai de verpakking om en druk de doorzichtige plastic spike door de rubberen stop van de injectieflacon met oplosmiddel (figuur b). Verwijder de verpakking van de BAXJECT II Hi-Flow (figuur c). Laat het blauwe beschermkapje op de BAXJECT II Hi-Flow zitten.

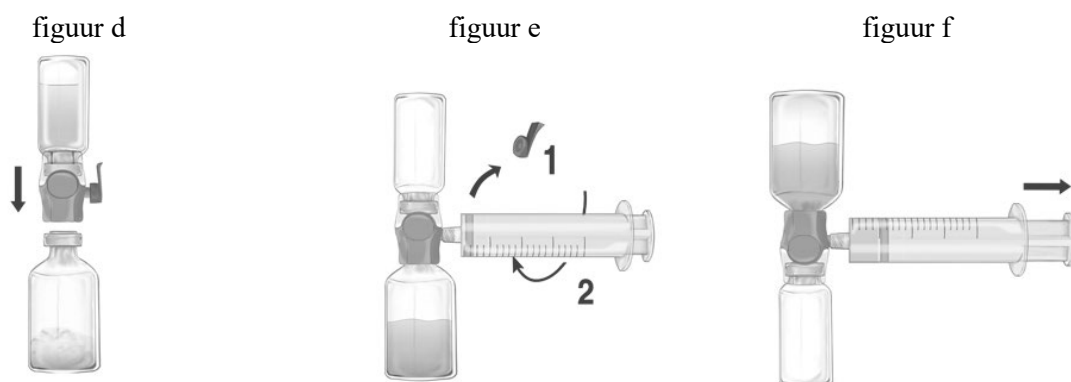
5. Draai nu het systeem, dat bestaat uit de BAXJECT II Hi-Flow en de injectieflacon met oplosmiddel, om zodat de injectieflacon met oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de paarse spike van de BAXJECT II Hi-Flow door de stop van de injectieflacon met FEIBA. Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met FEIBA (figuur d).
6. Zwenk voorzichtig (maar schud niet) het gehele systeem tot het poeder opgelost is. Controleer of FEIBA volledig opgelost is. Als dat niet het geval is, kan de werkzame stof niet door de filter heen.



Infusie

Zorg dat u gedurende de gehele procedure schoon (steriel) werkt, zodat het medicijn vrij blijft van ziekteverwekkers.

1. Verwijder het blauwe beschermkapje van de BAXJECT II Hi-Flow. Sluit de spuit stevig aan op de BAXJECT II Hi-Flow. **GEEN LUCHT OPZUIGEN IN DE SPIJT** (figuur e). Om zeker te zijn van een stevige verbinding tussen de spuit en de BAXJECT II Hi-Flow, wordt het gebruik van een spuit met luer lock systeem sterk aangeraden (bij montage, draai de spuit in met de klok mee tot de eindpositie).
2. Draai het systeem om zodat het opgeloste product zich bovenaan bevindt. Zuig het opgeloste product in de spuit door de zuiger langzaam achteruit te trekken en zorg ervoor dat de stevige verbinding tussen de BAXJECT II Hi-Flow en de spuit behouden blijft gedurende het gehele proces (figuur f).
3. Koppel de spuit los.
4. Als het product gaat schuimen, wacht dan tot het schuim verdwenen is. Injecteer de oplossing langzaam in een ader met de ingesloten infusieset.



Een infusiesnelheid van 10 E FEIBA/kg lichaamsgewicht per minuut mag niet worden overschreden.

Heeft u te veel van dit medicijn gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts. Als u meer van FEIBA heeft gebruikt dan u zou mogen, kan het risico op bijwerkingen groter zijn, zoals trombo-embolie (vorming van een bloedprop in de bloedvaten), diffuse intravasale stolling (DIS) of hartinfarct. Sommige van de gemelde gevallen van trombo-embolie traden op bij doses boven 200 E/kg of bij patiënten met andere risicofactoren voor trombo-embolie. Krijgt u

kenmerken of klachten door verstopping van een bloedvat door een bloedpropje (trombotische en trombo-embolische incidenten), dan moet de infusie onmiddellijk gestopt worden. U moet goed onderzocht worden en een geschikte behandeling krijgen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Vaak gemelde bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Overgevoeligheid, hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie (verlaagde bloeddruk), huiduitslag, positief resultaat voor Hepatitis B oppervlakte-antistoffen uit bloedonderzoek.

Bijwerkingen met onbekende frequentie (de frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens):

Systeemorgaanklassen volgens MEDRA	Bijwerking
Bloed- en lymfstelselaandoeningen	Diffuse intravasale stolling (DIS, dit is een levensbedreigende stoornis van de bloedstolling) Verhoging van de hoeveelheid remmers van bloedstollingsfactoren (inhibitortiter)
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reacties (heftige reacties van uw lichaam door een erge allergie) Urticaria (uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten))
Zenuwstelselaandoeningen	Hypoesthesie (minder gevoel in de huid van armen en benen bij aanraken) Paresthesie (waarnemen van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat er sprake is van prikkelingen) Beroerte (trombotische beroerte, embolische beroerte) Slaperigheid Dysgeusie (smaakstoornis)
Hartaandoeningen	Myocardinfarct (hartinfarct) Tachycardie (versneld hartritme)
Bloedvataandoeningen	Vorming van een bloedprop in de bloedvaten (trombo-embolisch voorval, veneuze trombose, arteriële trombose) Hypertensie (verhoogde bloeddruk) Blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Longembolie (afsluiting van een longslagader door een bloedprop) Bronchospasme (benauwdheid door spierkramp in de luchtwegen) Piepende ademhaling Hoesten Dyspneu (moeite met ademen)
Maag-darmstelselaandoeningen	Braken Diarree Ongemakkelijk gevoel in de buik Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Faciale hypoesthesie (gevoelloosheid in het gezicht) Angio-oedeem (plotselinge vochtophoping in huid en slijmvliezen (bijvoorbeeld keel en tong)), ademhalingsmoeilijkheden en/of jeuk en huiduitslag Urticaria (uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)) Pruritus (jeuk)

Systeemorgaanklassen volgens MEDRA	Bijwerking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats Malaise (zich ziek of niet lekker voelen) Het warm hebben Koude rillingen Koorts Pijn in de borst Ongemakkelijk gevoel in de borst
Onderzoeken	Verlaagde bloeddruk Fibrine D-dimeer in het bloed verhoogd

Als dit medicijn te snel toegediend wordt via een infuus in uw ader, kan dit een stekende pijn, gevoelloosheid in het gezicht en de armen en benen en een plotselinge daling van de bloeddruk veroorzaken.

Hartinfarcten zijn gezien na toediening van doses boven de maximum dagelijkse dosis en/of langdurige behandeling en/of aanwezigheid van risicofactoren voor trombo-embolie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de verpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

Poeder

- De werkzame stof in dit medicijn is bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor (*Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*).
- 1 ml bevat 100 eenheden (E) bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor.
- FEIBA 100 E/ml is beschikbaar in drie verschillende verpakkingsgrootten:
 - 500 E FEIBA bevat 500 E bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor in 200 – 600 mg humaan plasma-eiwit
 - 1.000 E FEIBA bevat 1.000 E bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor in 400 – 1.200 mg humaan plasma-eiwit
 - 2.500 E FEIBA bevat 2.500 E bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor in 1.000 – 3.000 mg humaan plasma-eiwit

- FEIBA bevat eveneens factor II, IX en X, voornamelijk in niet-geactiveerde vorm en ook geactiveerde factor VII. Factor VIII coagulant antigeen (FVIII C:Ag) en ook de factoren van het kallikreïne-kininesysteem zijn slechts in zeer lage hoeveelheid aanwezig, als ze al aanwezig zijn.
- De andere stoffen in dit medicijn zijn natriumchloride en natriumcitraat.

Oplosmiddel

- water voor injecties.

Hoe ziet FEIBA eruit en wat zit er in een verpakking?

Het product is een gevriesdroogd poeder of brosse vaste stof met een witte tot gebroken witte of lichtgroene kleur. De pH-waarde van de gebruiksklare oplossing ligt tussen 6,5 en 7,3.

Het poeder en oplosmiddel worden geleverd in glazen injectieflacons die afgesloten zijn met rubberen stoppen.

FEIBA 100 E/ml is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 500, 1.000 en 2.500 eenheden.

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

Inhoud van de verpakking:

- 1 injectieflacon met FEIBA 500 / 1.000 / 2.500 E poeder voor oplossing voor infusie
- 1 injectieflacon met 5 ml / 10 ml / 25 ml water voor injecties
- 1 BAXJECT II Hi-Flow voor reconstitutie
- 1 wegwerpspuit
- 1 vleugelnaald.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Vergunninghouder

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

Fabrikant

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

In het register ingeschreven onder:

FEIBA 100 E/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie RVG 131320

Dit medicijn is geregistreerd in lidstaten van de Europese Economische Ruimte onder de volgende namen:

Oostenrijk: FEIBA 100 E./ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Bulgarije: FEIBA 100 U/ml powder and solvent for solution for infusion

Kroatië: FEIBA 100 U/ml prašak i otapalo za otopinu za infuziju

Cyprus: FEIBA 100 U/ml κόκκς και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

Tsjechie: FEIBA

Denemarken: Feiba

Estland: FEIBA 100 Ü/ML

Finland: Feiba

Duitsland: FEIBA 500 E konzentriert, FEIBA 1 000 E konzentriert, FEIBA 2 500 E konzentriert

Griekenland: FEIBA 100 U/ml κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

Ierland: FEIBA 100 U/ml powder and solvent for solution for infusion

Letland: Feiba 100 V/ml pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Litouwen: Feiba 100 V/ml milteliai ir tirpiklis infuziniam tirpalui

Malta: FEIBA 100 U/ml powder and solvent for solution for infusion

Nederland: FEIBA 100 E/ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

Noorwegen: Feiba

Roemenië: FEIBA 100 U/ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Slowakije: FEIBA 100 U/ml prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Slovenië: FEIBA 100 e./ml prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Spanje: FEIBA 100 U/ml polvo y disolvente para solución para perfusión

Zweden: Feiba 100 enheter/ml pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in augustus 2024.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De behandeling wordt gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van stollingsaandoeningen.

Dosering

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

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

In de regel wordt een dosis van 50 tot 100 E FEIBA per kg lichaamsgewicht aanbevolen. Een enkele dosis van 100 E/kg lichaamsgewicht en een maximale dagdosis van 200 E/kg lichaamsgewicht mag niet worden overschreden tenzij de ernst van de bloeding het gebruik van een hogere dosis rechtvaardigt.

Vanwege patiënt-specifieke factoren kan de respons op bypassing-producten variëren en in een bepaalde bloedingssituatie kunnen patiënten die onvoldoende respons ervaren op één product wel respons hebben op een ander product. In geval van onvoldoende respons op een bypassing-product moet het gebruik van een ander product worden overwogen.

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen jonger dan 6 jaar is beperkt; hetzelfde doseringsschema als bij volwassenen kan worden aangepast aan de klinische conditie van het kind.

1) Spontane bloedingen

Gewrichtsbloedingen, musculaire bloedingen en bloedingen in de weke delen

Voor de behandeling van lichte tot matige bloedingen worden doses aanbevolen van 50 – 75 E/kg lichaamsgewicht iedere 12 uur. De behandeling moet worden voortgezet tot er duidelijke tekenen zijn van klinische verbetering, zoals vermindering van de pijn en van de zwelling of toename van de beweeglijkheid van het gewricht.

Bij ernstige bloedingen van spieren en weke delen, zoals retroperitoneale bloedingen, is een dosis aanbevolen van 100 E/kg lichaamsgewicht iedere 12 uur.

Bloedingen van de slijmvliezen

Er wordt een dosering aanbevolen van 50 E/kg lichaamsgewicht iedere 6 uur, onder zorgvuldig toezicht (controle van de zichtbare bloedingsplaats en herhaalde hematocriet-bepalingen).

Wanneer de bloeding niet ophoudt, kan de dosis verhoogd worden tot 100 E/kg lichaamsgewicht zonder echter de maximale dagdosis van 200 E/kg lichaamsgewicht te overschrijden.

Andere ernstige bloedingen

Bij een ernstige bloeding, zoals een bloeding van het centrale zenuwstelsel, wordt een dosis van 100 E/kg lichaamsgewicht iedere 12 uur aanbevolen.

In bepaalde gevallen kan FEIBA iedere 6 uur toegediend worden, totdat de klinische toestand duidelijk verbeterd is (overschrijd de maximale dagdosis van 200 E/kg lichaamsgewicht niet).

2) Chirurgische ingrepen

Bij chirurgische ingrepen kan een initiële dosis van 100 E/kg lichaamsgewicht preoperatief toegediend worden en een opvolgende dosis van 50 tot 100 E/kg lichaamsgewicht kan toegediend worden na 6 tot 12 uur. Als postoperatieve onderhoudsdosis kan 50 tot 100 E/kg lichaamsgewicht toegediend worden iedere 6 tot 12 uur; dosis, doseringsintervallen en duur van de peri- en postoperatieve behandeling zijn op geleide

van de chirurgische ingreep, de algemene conditie van de patiënt en de klinische werkzaamheid in ieder individueel geval (overschrijd de maximale dagdosis van 200 E/kg lichaamsgewicht niet).

3) Profylaxe bij hemofilie A-patiënten met inhibitoren

Profylaxe van bloedingen bij patiënten met een hoge inhibitortiter en frequente bloedingen na gefaalde immuuntolerantie inductie (ITI) of als een ITI niet overwogen wordt:

Een dosis van 70 tot 100 E/kg lichaamsgewicht om de dag wordt aanbevolen. Indien nodig, kan de dosis worden verhoogd tot 100 E/kg lichaamsgewicht per dag of het mag geleidelijk worden verlaagd.

Profylaxe van bloedingen bij patiënten met een hoge inhibitortiter tijdens een immuuntolerantie inductie (ITI):

FEIBA mag gelijktijdig worden toegediend met factor VIII-toediening, in een doseringsrange van 50 – 100 E/kg lichaamsgewicht, twee keer per dag, totdat de factor VIII-inhibitortiter verlaagd is tot < 2 BE.*

* 1 Bethesda Eenheid is gedefinieerd als de hoeveelheid antistoffen die factor VIII-activiteit in geïncubeerd plasma (2 uur bij 37 °C) met 50% remt.

4) Gebruik van FEIBA in speciale patiëntengroepen

FEIBA werd ook gebruikt in combinatie met factor VIII-concentraat voor een lange termijn therapie om een complete en permanente eliminatie van de factor VIII-inhibitor te bereiken.

Monitoring

In geval van onvoldoende respons op de behandeling met het product, wordt het aanbevolen dat de bloedplaatjestelling wordt uitgevoerd omdat een voldoende aantal van functionele intacte bloedplaatjes nodig beschouwd wordt voor de werkzaamheid van het product.

Door het complexe werkingsmechanisme is er geen directe bewaking van actieve bestanddelen beschikbaar. Stollingstesten, waaronder de stollingstijd van vol bloed (WBCT), het trombo-elastogram (TEG, r-waarde) en de activated partial thromboplastin time (aPTT) laten gewoonlijk alleen kleine vermindering zien en hoeven noodzakelijkerwijs niet te correleren met de klinische werkzaamheid. Daarom hebben deze testen weinig betekenis bij het monitoren van de behandeling met FEIBA.

Wijze van toediening

Dien FEIBA langzaam intraveneus toe. FEIBA moet worden toegediend met een infusiesnelheid van 2 E/kg lichaamsgewicht per minuut. Bij patiënten die de infusiesnelheid van 2 E/kg lichaamsgewicht per minuut goed hebben verdragen, kan bij volgende infusies de snelheid worden verhoogd tot een maximum van 10 E/kg lichaamsgewicht per minuut.

FEIBA moet onmiddellijk vóór toediening worden gereconstitueerd. De oplossing moet onmiddellijk worden gebruikt (omdat het preparaat geen conserveringsmiddelen bevat). Oplossingen die troebel zijn of een neerslag hebben, mogen niet worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Monitoren van de therapie

Individuele doses mogen niet hoger zijn dan 100 E/kg lichaamsgewicht en de dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 200 E/kg. Patiënten die 100 E/kg lichaamsgewicht of meer krijgen, moeten nauwkeurig gemonitord worden, vooral op de ontwikkeling van diffuse intravasale stolling (DIS) en/of acute coronaire ischemie en op tekenen van andere trombotische of trombo-embolische voorvallen. Hoge doses FEIBA mogen uitsluitend worden toegediend zolang dit absoluut noodzakelijk is om de bloeding te stoppen.

Als klinisch significante veranderingen in bloeddruk of hartslag, ademnood, hoesten of pijn op de borst optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en moet worden overgegaan tot diagnostische en therapeutische behandelingen. Significante laboratoriumparameters voor DIS zijn een daling van het fibrinogeen, een vermindering van het aantal bloedplaatjes en/of de aanwezigheid van fibrine/fibrinogeen degradatie producten (FDP). Andere parameters voor DIS zijn een duidelijk verlengde trombine- en

protrombinetijd of aPTT. Bij patiënten met hemofilie met inhibitoren of met verworven inhibitoren voor factor VIII, IX, en/of XI, is de aPTT verlengd door de onderliggende ziekte.

Toediening van FEIBA aan patiënten met inhibitoren kan leiden tot een initiële “anamnetische” stijging van inhibitorspiegels. Bij aanhoudende toediening van FEIBA kunnen inhibitoren na verloop van tijd afnemen. Klinische en gepubliceerde gegevens wijzen erop dat de werkzaamheid van FEIBA niet afneemt.

Patiënten met hemofilie met inhibitoren of met verworven inhibitoren voor stollingsfactoren, die worden behandeld met FEIBA, kunnen mogelijk een verhoogde bloedingsneiging en tegelijkertijd een verhoogd risico op trombose hebben.

Laboratoriumtesten en klinische werkzaamheid

In vitro-testen, zoals aPTT, stollingstijd van vol bloed (WBCT) en trombo-elastogram (TEG) als bewijs van de werkzaamheid hoeven niet te correleren met het klinische beeld. Daarom kunnen pogingen om deze waarden te normaliseren door het verhogen van de dosis FEIBA niet succesvol zijn, en zijn zelfs sterk af te raden vanwege het mogelijke risico op uitlokking van een DIS door overdosering.

Betekenis van de trombocytentelling

In geval van onvoldoende respons op de behandeling met het product, wordt het aanbevolen dat de trombocytentelling wordt uitgevoerd omdat een voldoende aantal van functionele intacte trombocyten nodig beschouwd wordt voor de werkzaamheid van FEIBA.

Behandeling van hemofilie B-patiënten met inhibitoren

De ervaring bij hemofilie B-patiënten met factor IX-inhibitoren is beperkt door de zeldzaamheid van de ziekte. Vijf hemofilie B-patiënten met inhibitoren werden behandeld met FEIBA tijdens klinische onderzoeken ofwel ‘on-demand’, profylactisch of voor chirurgische ingrepen.

In een prospectieve, open-label, gerandomiseerde, vergelijkende klinische studie bij hemofilie A- of B-patiënten met persisterende hoge remmer-titers (090701, PROOF), werden 36 patiënten 12 maanden $\pm$ 14 dagen behandeld met profylactische therapie of ‘on-demand’ therapie. De 17 patiënten in de profylaxe groep kregen 85 ± 15 E/kg FEIBA om de dag toegediend en de 19 patiënten in de ‘on-demand’ groep werden individueel behandeld volgens het oordeel van de arts. Twee hemofilie B-patiënten met inhibitoren werden behandeld in de ‘on-demand’ groep en een hemofilie B-patiënt werd behandeld in de profylactische groep.

De mediane ABR (annualized bleeding rate) voor alle type bloedingen bij patiënten in de profylaxe groep (mediane ABR = 7,9) was minder dan die van de patiënten in de ‘on-demand’ groep (mediane ABR = 28,7), dat neerkomt op een 72,5% vermindering van de mediane ABR’s tussen de behandelgroepen.

In een andere afgeronde prospectieve niet-interventionele surveillance onderzoek van het perioperatieve gebruik van FEIBA (PASS-INT-003, SURF) werden een totaal van 34 chirurgische procedures uitgevoerd bij 23 patiënten. De meerderheid van de patiënten (18) waren congenitale hemofilie A-patiënten met inhibitoren, twee waren hemofilie B-patiënten met inhibitoren en drie waren patiënten met verworven hemofilie A met inhibitoren. De duur van blootstelling aan FEIBA varieerde van 1 tot 28 dagen, met een gemiddelde van 9 dagen en een mediaan van 8 dagen. De gemiddelde cumulatieve dosis was 88.347 E en de mediane dosis was 59.000 E. Voor hemofilie B-patiënten met inhibitoren was de langste blootstelling aan FEIBA 21 dagen en de maximum toegepaste dosis was 7.324 E.

Bovendien werden in de literatuur 48 patiënten gemeld wanneer FEIBA werd gebruikt voor behandeling en voorkoming van bloedingsepisodes bij hemofilie B-patiënten met factor IX-inhibitor (34 hemofilie B-patiënten met inhibitoren werden ‘on-demand’ behandeld, zes hemofilie B-patiënten met inhibitoren werden profylactisch behandeld en acht hemofilie B-patiënten met inhibitoren werden voor chirurgische procedures behandeld).

De verdraagbaarheid en veiligheid van FEIBA 100 E/ml, gereconstitueerd in normale of 50% gereduceerd volume en van snellere infusiesnelheden bij hemofiliepatiënten met inhibitoren werd onderzocht in een prospectieve, open-label, en gerandomiseerd cross-over onderzoek (091501). 33 patiënten werden behandeld en 28 patiënten voltooiden het onderzoek. Bij het onderzoek werd FEIBA gereconstitueerd in 50%

gereduceerd volume (100 E/ml concentratie) en intraveneus toegediend bij infusiesnelheden van 2, 4 en 10 E/kg/min bij de gelabelde dosis van $85 \text{ E/kg} \pm 15 \text{ E/kg}$ voor alle patiënten. De primaire eindpunten waren verdraagzaamheid en veiligheid met het 50% gereduceerd volume (verhoogde concentratie) bij standaard en verhoogde infusiesnelheden. Het onderzoek toonde dat zowel de hogere concentratie (100 E/ml) als de hogere infusiesnelheden (4 en 10 E/kg/min) goed verdagen werden en dat het veiligheidsprofiel vergelijkbaar was met de gelabelde dosis van $85 \text{ E/kg} \pm 15 \text{ E/kg}$. De patiënten die het 50% gereduceerd volume (verhoogde concentratie) ontvingen bij de standaard infusiesnelheid van 2 E/kg/min hadden vergelijkbare snelheden van gerelateerde 'treatment emergent adverse events' (TEAE's) vergeleken met de patiënten die het normale volume (50 E/ml concentratie) ontvingen bij dezelfde infusiesnelheid. Er werden geen gerelateerde TEAE's gemeld bij de infusiesnelheid van 4 E/kg/min. Patiënten die het 50% gereduceerd volume (100 E/ml) ontvingen bij de infusiesnelheid van 10 E/kg/min ervoeren 1 gerelateerde, niet-ernstige TEAE. Daarnaast ervoeren de patiënten die het 50% gereduceerd volume (verhoogde concentratie) ontvingen bij de verhoogde infusiesnelheid van 4 en 10 E/kg/min geen enkele ernstige TEAE, enkele overgevoeligheidsreacties, reacties op de infusieplaats, trombotische TEAE's, of TEAE's die leidden tot terugtrekking van de medicatie of stopzetting van het onderzoek. Over het algemeen waren de TEAE's die gezien werden in het onderzoek consistent met het bekende veiligheidsprofiel van FEIBA bij patiënten met hemofilie met inhibitors.

In een open, ongecontroleerde, non-interventionele observationele post-autorisatie veiligheidsonderzoek met FEIBA (PASS-EU-006), werden 75 patiënten (gemiddelde leeftijd 34,8 jaar, 70 mannen en 5 vrouwen), waarvan 73 hemofilie A met inhibitors hadden en 2 hemofilie B met inhibitors, behandeld met FEIBA. Van de 65 patiënten met aangeboren hemofilie, hadden 63 aangeboren hemofilie A en 2 aangeboren hemofilie B. Bij baseline, kregen 43 patiënten FEIBA voor profylaxe voorgeschreven en 32 kregen FEIBA voor on demand behandeling voorgeschreven. Hogere infusiesnelheden ($> 2 \text{ E/kg/min}$) werden gebruikt bij 6 pediatrische patiënten in de leeftijd van 11 maanden tot 11 jaar en bij 5 adolescenten in de leeftijd van 13 tot 16 jaar.

Van de 320 infusies met een beschikbare infusiesnelheid bij 7 pediatrische en 6 adolescente patiënten, waren er 129 infusies (40,3%) bij 2 patiënten (beide pediatrisch) met infusiesnelheid $> 10 \text{ E/kg/min}$, 26 infusies (8,1%) bij 7 patiënten (4 pediatrisch; 3 adolescenten) met infusiesnelheid > 4 en $\leq 10 \text{ E/kg/min}$, 135 infusies (42,2%) bij 7 patiënten (3 pediatrisch; 4 adolescenten) met infusiesnelheid > 2 en $\leq 4 \text{ E/kg/min}$, en 30 infusies (9,4%) bij 3 patiënten (1 pediatrisch; 2 adolescenten) met infusiesnelheid $\leq 2 \text{ E/kg/min}$.

Er zijn ook geïsoleerde rapporten over het gebruik van FEIBA bij de behandeling van patiënten met verworven inhibitoren voor factor IX, X, XI, en XIII.

In zeldzame gevallen werd FEIBA ook gebruikt bij patiënten met aanwezigheid van Von Willebrand-factor-inhibitor.