

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FEIBA 500 E./1 000 E./2 500 E. konzentriert  
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung  
einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Faktor VIII-Inhibitor- Bypassing-  
Aktivität

1 ml enthält 100 E.\* Faktor VIII-Inhibitor-  
Bypassing-Aktivität.

FEIBA ist in drei verschiedenen Packungs-  
größen erhältlich:

- die Packungsgröße FEIBA 500 E. konzentriert enthält 500 E. Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität in 200–600 mg humanem Plasmaprotein,
- die Packungsgröße FEIBA 1 000 E. konzentriert enthält 1 000 E. Faktor VIII-Inhibitor- Bypassing-Aktivität in 400–1 200 mg humanem Plasmaprotein,
- die Packungsgröße FEIBA 2 500 E. konzentriert enthält 2 500 E. Faktor VIII-Inhibitor- Bypassing-Aktivität in 1 000–3 000 mg humanem Plasmaprotein.

FEIBA enthält auch die Faktoren II, IX und X, hauptsächlich in nicht aktivierter Form, sowie aktivierten Faktor VII. Das Gerinnungsantigen Faktor VIII (FVIII C:Ag) liegt in einer Konzentration von bis zu 0,1 E./1 E. FEIBA vor. Die Faktoren des Kallikrein-Kinin-Systems sind, wenn überhaupt, nur in Spuren vorhanden.

\* 1 Einheit FEIBA verkürzt die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) eines Faktor VIII-Inhibitorplasmas um 50 % des Pufferwertes (Blindwert).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
FEIBA 500 E. konzentriert enthält ca. 40 mg Natrium pro Durchstechflasche.

FEIBA 1 000 E. konzentriert enthält ca. 80 mg Natrium pro Durchstechflasche.

FEIBA 2 500 E. konzentriert enthält ca. 200 mg Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes, cremefarbenes oder hellgrünes Pulver. Der pH-Wert der gebrauchsfertigen Lösung liegt zwischen 6,5 und 7,3.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren.
- Behandlung von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren.
- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Nicht-Hämophilen mit erworbenen Inhibitoren gegen Faktor VIII.
- Prophylaxe bei chirurgischen Eingriffen bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren.

FEIBA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahrenen Arzt einzuleiten und zu überwachen.

#### Dosierung

Dosierung und Dauer der Behandlung hängen von der Schwere der hämostatischen Erkrankung, der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten ab.

Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Als allgemeine Richtlinie wird eine Dosis von 50–100 E. FEIBA pro kg Körpergewicht empfohlen; eine Einzeldosis von 100 E./kg Körpergewicht und eine maximale Tagesdosis von 200 E./kg Körpergewicht dürfen nicht überschritten werden, es sei denn, die Anwendung von höheren Dosen ist durch die Schwere der Blutung erforderlich und gerechtfertigt. Siehe Abschnitt 4.4.

#### Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern unter 6 Jahren ist begrenzt; die Dosierung sollte sich an den Empfehlungen für Erwachsene orientieren und ist an den klinischen Zustand des jeweiligen Kindes anzupassen.

### 1) Spontane Blutungen

#### **Gelenk-, Muskel- und Weichteilblutungen**

Eine Dosis von 50–75 E./kg Körpergewicht in 12-Stunden-Intervallen wird für leichte bis mittelschwere Blutungen empfohlen. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, bis eine deutliche Besserung der klinischen Symptome, z. B. Schmerzlinderung, Abnahme der Schwellung oder Erhöhung der Gelenkbeweglichkeit, eintritt.

Bei schweren Muskel- und Weichteilblutungen, z. B. retroperitonealen Blutungen, wird eine Dosis von 100 E./kg Körpergewicht im Abstand von 12 Stunden empfohlen.

#### **Schleimhautblutung**

Eine Dosis von 50 E./kg Körpergewicht alle 6 Stunden unter sorgfältiger Überwachung des Patienten wird empfohlen (visuelle Überwachung der Blutung, regelmäßige Hämatokrit-Bestimmung). Wird die Blutung nicht gestillt, kann die Dosis auf 100 E./kg Körpergewicht erhöht werden. Die maximale Tagesdosis von 200 E./kg Körpergewicht darf nicht überschritten werden.

#### **Andere schwere Blutungen**

Bei schweren Blutungen, wie ZNS-Blutungen, wird eine Dosis von 100 E./kg Körpergewicht in 12-Stunden-Intervallen empfohlen. In Einzelfällen kann FEIBA im Abstand von 6 Stunden verabreicht werden, bis eine deutliche Besserung des klinischen Zustands erreicht ist. Die maximale Tagesdosis von 200 E./kg Körpergewicht darf nicht überschritten werden.

### 2) Chirurgie

Bei chirurgischen Eingriffen kann eine Anfangsdosis von 100 E./kg Körpergewicht präoperativ und eine weitere Dosis von 50–100 E./kg Körpergewicht nach 6–12 Stunden verabreicht werden. Als postoperative Erhaltungsdosis können 50–100 E./kg Körpergewicht in Abständen

von 6–12 Stunden verabreicht werden; Dosierung, Dosierungsintervalle 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 Körpergewicht darf nicht überschritten werden.

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

#### **Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einem hohen Inhibitortiter und häufigen Blutungen nach fehlgeschlagener Immuntoleranzinduktion (ITI) oder wenn eine ITI nicht in Betracht gezogen wird:**

Eine Dosis von 70–100 E./kg Körpergewicht jeden zweiten Tag wird empfohlen. Falls erforderlich, kann die Dosis auf 100 E./kg Körpergewicht pro Tag erhöht oder schrittweise verringert werden.

#### **Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit einem hohen Inhibitortiter während einer Immuntoleranzinduktion (ITI):**

FEIBA kann gleichzeitig mit der Verabreichung von Faktor VIII in einem Dosierungsbereich von 50–100 E./kg Körpergewicht zweimal täglich verabreicht werden, bis der Faktor VIII-Inhibitor-Titer auf < 2 B. E. gesunken ist.\*

\* 1 Bethesda-Einheit ist definiert als die Menge an Antikörpern, die die Aktivität von Faktor VIII um 50 % im inkubierten Plasma hemmt (2 h bei 37 °C).

### 4) Anwendung von FEIBA in besonderen Patientengruppen

Siehe Abschnitt 5.1 für Informationen zu Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitor.

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 Falle eines unzureichenden Ansprechens auf die Behandlung mit FEIBA wird empfohlen, die Thrombozytenzahl zu bestimmen, da eine ausreichende Anzahl funktionell intakter Blutplättchen für die Wirksamkeit des Arzneimittels als notwendig erachtet wird.

Aufgrund des komplexen Wirkmechanismus ist keine direkte Überwachung der Wirkstoffe möglich. Gerinnungstests, wie die Vollblutgerinnungszeit (WBCT), das Thromboelastogramm (TEG, r-Wert) und die aPTT, zeigen meist nur eine geringe Reduktion und korrelieren nicht unbedingt mit der klinischen Wirksamkeit. Daher haben diese Tests bei der Überwachung der Therapie mit FEIBA wenig Aussagekraft. Siehe Abschnitt 4.4.

#### Art der Anwendung

Langsame intravenöse Verabreichung. FEIBA ist mit einer Infusionsrate von 2 E./kg Körpergewicht pro Minute zu infundieren. Bei Patienten, die eine Infusionsrate von 2 E./kg Körpergewicht pro Minute gut vertragen haben, kann die Rate der nachfolgenden Infusionen bis auf maximal 10 E./kg Körpergewicht pro Minute erhöht werden. Siehe Abschnitt 5.1.

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

#### 4.3 Gegenanzeigen

FEIBA darf in den folgenden Situationen nicht angewendet werden, wenn therapeutische Alternativen zu FEIBA verfügbar sind:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC).
- Akute Thrombose oder Embolie (einschließlich Myokardinfarkt).

Siehe Abschnitt 4.4.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Rückverfolgbarkeit

Dieses Arzneimittel unterliegt der Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### WARNHINWEISE

##### Überempfindlichkeitsreaktionen

FEIBA kann allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, die Urtikaria, Angioödem, gastrointestinale Manifestationen, Bronchospasmus und Hypotonie umfassen. Diese Reaktionen können schwerwiegend und systemisch sein (z. B. Anaphylaxie mit Urtikaria und Angioödem, Bronchospasmus und Kreislaufschock). Andere Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost, Fieber und Bluthochdruck wurden ebenfalls berichtet.

Die Patienten sollten über die frühen Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, z. B. Erythem, Hautausschlag, generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Atembeschwerden/Dyspnoe, Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein, Schwindel und Blutdruckabfall bis hin zum allergischen Schock.

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer Infusions-/Überempfindlichkeitsreaktion muss die Verabreichung von FEIBA abgebrochen und gegebenenfalls eine medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Bei der Erwägung einer erneuten Verabreichung von FEIBA bei Patienten mit Verdacht auf Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel oder einen seiner Bestandteile müssen der erwartete Nutzen und das Risiko einer erneuten Verabreichung sorgfältig abgewogen werden, wobei die bekannte oder vermutete Art der Überempfindlichkeit des Patienten (allergisch oder nicht allergisch), einschließlich möglicher Heil- und/oder Präventivtherapie oder alternativer Therapeutika, zu berücksichtigen ist.

##### Thrombotische und thromboembolische Ereignisse

Thrombotische und thromboembolische Ereignisse, einschließlich disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind im Verlauf der Behandlung mit FEIBA aufgetreten.

Einige dieser Ereignisse traten bei Dosen über 200 E./kg/Tag oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren (einschließlich DIC, fortgeschrittene atherosklerotische Erkrankung, Quetschverletzung oder Septikämie) für thromboembolische Ereignisse auf. Die gleichzeitige Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) erhöht wahrscheinlich das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu entwickeln. Das Risiko thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse kann bei hohen Dosen von FEIBA erhöht sein. Das mögliche Vorhandensein solcher Risikofaktoren sollte bei Patienten mit angeborener oder erworbener Hämophilie immer in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen sollte FEIBA mit besonderer Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn es keine therapeutischen Alternativen gibt. Dazu gehören unter anderem Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Lebererkrankung, DIC, arterieller oder venöser Thrombose, postoperativer Immobilisierung, ältere Patienten und Neugeborene.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) wurde in klinischen FEIBA-Studien nicht berichtet. Fälle von TMAs wurden in einer klinischen Efficizumab-Studie berichtet, in der Probanden FEIBA als Teil eines Behandlungsschemas für Durchbruchblutungen erhielten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von FEIBA zur Behandlung von Durchbruchblutungen bei Patienten, die Efficizumab erhalten, ist nicht erwiesen. Daher ist eine Nutzen-Risiko-Bewertung vor Verabreichung von FEIBA an Efficizumab-exponierte Patienten erforderlich, und die Patienten müssen von ihren Ärzten engmaschig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wenn Anzeichen oder Symptome thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse beobachtet werden, sollte die Infusion sofort abgebrochen und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Eine Einzeldosis von 100 E./kg Körpergewicht und eine Tagesdosis von 200 E./kg Körpergewicht sollten nicht überschritten werden, es sei denn, die Anwendung von höheren Dosen ist durch die Schwere der Blutung erforderlich und gerechtfertigt.

Wenn es verwendet wird, um Blutungen zu stoppen, sollte FEIBA nur so lange verabreicht werden, wie es absolut notwendig ist, um das therapeutische Ziel zu erreichen.

##### Therapieüberwachung

Einzeldosen von 100 E./kg Körpergewicht und Tagesdosen von 200 E./kg Körpergewicht dürfen nicht überschritten werden. Patienten, die 100 E./kg Körpergewicht oder mehr erhalten, müssen sorgfältig überwacht werden, insbesondere auf die Entwicklung von DIC und/oder akuter Koronarischämie und auf Symptome anderer thrombotischer oder thromboembolischer Ereignisse. Hohe Dosierungen von FEIBA sollten nur bei absoluter Notwendigkeit zum Stillen von Blutungen verabreicht werden.

Treten klinisch signifikante Veränderungen des Blutdrucks oder der Pulsfrequenz, Atemnot, Husten oder Schmerzen im Brust-

bereich auf, ist die Infusion sofort abzubrechen und entsprechende diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Signifikante Laborparameter für DIC sind ein Abfall des Fibrinogens, ein Abfall der Thrombozytenzahl und/oder das Vorhandensein von Fibrin/Fibrinogen-Abbauprodukten (FDP). Weitere Parameter für DIC sind eine deutlich verlängerte Thrombinzeit, Prothrombinzeit oder aPTT. Bei Patienten mit inhibitorischer Hämophilie oder mit erworbenen Inhibitoren der Faktoren VIII, IX und/oder XI wird die aPTT durch die Grunderkrankung verlängert.

Patienten mit Inhibitor-Hämophilie oder mit erworbenen Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren, die mit FEIBA behandelt werden, können gleichzeitig eine erhöhte Blutungsneigung sowie ein erhöhtes Thromboserisiko aufweisen.

##### Labortests und klinische Wirksamkeit

*In-vitro*-Tests wie aPTT, Vollblutgerinnungszeit (WBCT) und Thromboelastogramme (TEG) als Wirksamkeitsnachweis müssen nicht mit dem Krankheitsbild korrelieren. Versuche, diese Werte durch eine Erhöhung der FEIBA-Dosis zu normalisieren, können daher nicht erfolgreich sein und sind wegen des möglichen Risikos, durch Überdosierung eine DIC auszulösen, sogar stark abzulehnen.

##### Bedeutung der Thrombozytenzahl

Wenn das Ansprechen auf die Behandlung mit FEIBA unzureichend ist, wird die Bestimmung der Thrombozytenzahl empfohlen, da für die Wirksamkeit von FEIBA eine ausreichende Anzahl funktionell intakter Thrombozyten erforderlich ist.

##### VORSICHTSMASSNAHMEN

##### Thrombotische und thromboembolische Komplikationen

In folgenden Situationen ist FEIBA nur anzuwenden, wenn keine Reaktion auf die Behandlung mit geeigneten Blutgerinnungsfaktorkonzentraten zu erwarten ist, z. B. bei einem hohen Hemmkörpertiter und einer lebensbedrohlichen Blutung oder Blutungsgefahr (z. B. posttraumatisch oder postoperativ):

- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC): Laborbefunde und/oder klinische Symptome.
- Leberschäden: Aufgrund der verzögerten Clearance aktivierter Gerinnungsfaktoren haben Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ein erhöhtes Risiko, DIC zu entwickeln.
- Koronare Herzkrankheit, akute Thrombose und/oder Embolie.

Patienten, die FEIBA erhalten, sollten auf die Entwicklung von DIC, akuter Koronarischämie und Anzeichen und Symptome anderer thrombotischer oder thromboembolischer Ereignisse überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse sollte die Infusion sofort abgebrochen und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

##### Uneinheitliches Ansprechen auf ein Bypassing-Präparat

Aufgrund patientenspezifischer Faktoren kann die Reaktion auf ein Bypassing-Präpa-

rat variieren, und in einer gegebenen Blutsituation können Patienten, die nicht ausreichend auf den einen Wirkstoff ansprechen, auf einen anderen Wirkstoff ansprechen. Im Falle einer unzureichenden Reaktion auf ein Bypassing-Präparat sollte die Verwendung eines anderen Mittels in Betracht gezogen werden.

#### Anamnestiche Reaktionen

Die Verabreichung von FEIBA an Patienten mit Inhibitoren kann zu einem anfänglichen „anamnestischen“ Anstieg der Inhibitorspiegel führen. Bei fortgesetzter Verabreichung von FEIBA können die Inhibitoren im Laufe der Zeit abnehmen. Klinische und veröffentlichte Daten deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von FEIBA nicht reduziert ist.

#### Interferenz mit Labortests

Nach Verabreichung hoher Dosen von FEIBA kann der vorübergehende Anstieg passiv übertragener Hepatitis-B-Oberflächenantikörper zu einer irreführenden Interpretation positiver Ergebnisse in serologischen Tests führen.

FEIBA enthält Blutgruppen-Isohämagglutinine (Anti-A und Anti-B-Antikörper). Die passive Übertragung von Antikörpern auf Erythrozytenantigene, z. B. A, B, D, kann einige serologische Tests auf Erythrozytenantikörper, wie z. B. den Antiglobulintest (Coombs-Test), beeinträchtigen.

#### Kinder und Jugendliche

Fallberichte und begrenzte klinische Studien deuten darauf hin, dass FEIBA bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden kann. Das gleiche Dosierungsschema wie bei Erwachsenen sollte an den klinischen Zustand des Kindes angepasst werden.

#### Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte klinische Studien zu der Anwendung von FEIBA bei älteren Patienten vor.

#### Prophylaktische Anwendung bei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung liegen für die Blutungsprophylaxe bei Hämophilie-B-Patienten nur begrenzte klinische Daten vor (Literaturfallberichte, n = 6, klinische Daten in Prophylaxestudie 090701, n = 1, und PASS-EU-006, n = 1).

#### Übertragung von Infektionserregern

Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen durch die Verwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellt werden, umfassen die Auswahl von Spendern, das Screening einzelner Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie die Einbeziehung wirksamer Herstellungsschritte zur Inaktivierung / Entfernung von Viren. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellt werden, die Möglichkeit der Übertragung von Infektionserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Die ergriffenen Maßnahmen gelten als wirksam für umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV sowie für das nicht-umhüllte Virus HAV.

Die ergriffenen Maßnahmen können gegen nicht-umhüllte Viren wie Parvovirus B19 von begrenztem Wert sein. Eine Parvovirus-B19-Infektion kann für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immunschwäche oder erhöhter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) schwerwiegend sein.

Bei Patienten, die regelmäßig oder wiederholt aus menschlichem Blutplasma hergestellte Präparate, einschließlich FEIBA, erhalten, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.

#### Natrium

FEIBA 500 E. konzentriert enthält etwa 40 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

FEIBA 1 000 E. konzentriert enthält etwa 80 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

FEIBA 2 500 E. konzentriert enthält etwa 200 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 10 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur kombinierten oder sequentiellen Anwendung von FEIBA und rekombinantem Faktor VIIa, Antifibrinolytika oder Emicizumab durchgeführt.

Die Möglichkeit thromboembolischer Ereignisse sollte in Betracht gezogen werden, wenn systemische Antifibrinolytika wie Tranexamsäure und Aminocapronsäure während der Behandlung mit FEIBA angewendet werden. Daher sollten Antifibrinolytika etwa 6 bis 12 Stunden nach der Verabreichung von FEIBA nicht angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von rFVIIa kann eine mögliche Arzneimittelwechselwirkung nach verfügbaren *In-vitro*-Daten und klinischen Beobachtungen (die möglicherweise zu unerwünschten Ereignissen wie einem thromboembolischen Ereignis führen) nicht ausgeschlossen werden.

In zwei klinischen Studien mit Emicizumab erhielten 23 Teilnehmer, die eine Emicizumab-Prophylaxe erhielten, auch FEIBA für die Behandlung von 78 Durchbruchblutungen. 59 der 78 Blutungen wurden mit einer durchschnittlichen Tagesdosis  $\leq 100$  E./kg/Tag für  $\leq 2$  Tage ohne TMA-Komplikationen behandelt. 19 der 78 Blutungen wurden mit  $> 100$  E./kg/Tag für  $> 1$  Tag behandelt, wobei bei 3 Patienten eine TMA-Komplikation auftrat (von denen 2 Patienten auch rFVIIa für dasselbe Blutungsereignis erhielten). Siehe Abschnitt 4.4.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von FEIBA bei schwangeren Frauen vor. Ärzte sollten die potenziellen Risiken abwägen und FEIBA nur verschreiben, wenn dies eindeutig erforderlich ist, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse und verschiedene Schwangerschaftskomplikationen mit sich bringt, die mit einem erhöhten Risiko für DIC verbunden sind.

##### Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von FEIBA bei stillenden Frauen vor. Die Gerinnungsfaktoren sind große Proteinmoleküle; daher ist ihre Menge in der Muttermilch wahrscheinlich sehr gering. Da jedoch keine Daten vorliegen, sollten Ärzte die potenziellen Risiken abwägen und FEIBA nur verschreiben, wenn dies eindeutig erforderlich ist, wobei zu berücksichtigen ist, dass die postpartale Phase ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse mit sich bringt.

##### Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit FEIBA durchgeführt, und die Auswirkungen von FEIBA auf die Fertilität wurden nicht in kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen.

Informationen zur Parvovirus B19-Infektion, siehe Abschnitt 4.4.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

FEIBA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

FEIBA kann allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen, die Urtikaria, Angioödem, gastrointestinale Manifestationen, Bronchospasmus und Blutdruckabfall umfassen; diese Reaktionen können schwerwiegend und systemisch sein (z. B. Anaphylaxie mit Urtikaria und Angioödem, Bronchospasmus und Kreislaufchock). Siehe auch Abschnitt 4.4 Überempfindlichkeitsreaktionen.

Die in diesem Abschnitt vorgestellten Nebenwirkungen wurden aus der Post-Marketing-Überwachung sowie aus Studien mit FEIBA zur Behandlung von Blutungsepisoden bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Hämophilie A oder B und Inhibitoren gegen Faktoren VIII oder IX berichtet. Eine Studie umfasste auch erworbene Hämophilie-Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren (2 von 49 Patienten). Die Nebenwirkungen aus einer dritten Studie, in der Prophylaxe mit On-Demand-Behandlung verglichen wurde, wurden hinzugefügt.



Die Häufigkeitskategorien werden nach folgender Konvention definiert:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Reaktionen der Wirkstoffklasse

Andere Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen auf plasmabasierte Arzneimittel sind Lethargie und Unruhe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Das Risiko thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse (einschließlich DIC, Myokardinfarkt, Venenthrombose und Lungenembolie) kann bei hohen FEIBA-Dosen erhöht sein. Einige der berichteten thromboembolischen Ereignisse traten bei Dosen über 200 E./kg oder bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse auf. Wenn Anzeichen oder Symptome thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse beobachtet werden, sollte die Infusion sofort abgebrochen und geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Siehe Abschnitt 4.4.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktoren, Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität, ATC-Code: B02BD03.

Obwohl FEIBA in den frühen siebziger Jahren entwickelt wurde und seine Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen wurde, ist seine Wirkungsweise immer noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Wie Aktivitätstests zeigen, besteht FEIBA aus Prothrombin-Komplex-Zymogenen, die in relativ gleichem Maß sowohl prokoagulatorisch (Prothrombin, FVII, FIX, FX) als auch antikoagulatorisch (Protein C) wie die jeweilige FEIBA-Potenzenheit sind, aber ihr Prokoagulansenzymgehalt ist relativ niedrig. FEIBA enthält somit die Proenzyme der Prothrombinkomplexfaktoren, aber nur sehr geringe Mengen ihrer Aktivierungsprodukte, wobei der Gehalt an FVIIa am höchsten ist.

Aktuelle wissenschaftliche Arbeiten weisen auf die Rolle spezifischer Komponenten des

Nebenwirkungen		
Systemorganklasse (SOC)	Bevorzugter aktueller MedDRA-Begriff	Häufigkeit* Kategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) Erhöhung des Inhibitor-titers (anamnestische Reaktion) <sup>a</sup>	Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit <sup>c</sup> Urtikaria Anaphylaktische Reaktion	Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesien Hypästhesie Thrombotischer Schlaganfall Embolischer Schlaganfall Kopfschmerzen <sup>c</sup> Somnolenz Schwindel <sup>b</sup> Dysgeusie	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Herzinfarkt Tachykardie	Nicht bekannt Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Thrombose Venenthrombose Arterielle Thrombose Embolie (thromboembolische Komplikationen) Hypotonie <sup>c</sup> Hypertonie Flush	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums	Lungenembolie Bronchospasmus Keuchende Atmung (Giemen) Husten Dyspnoe	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Erbrechen Durchfall Abdominale Beschwerden Übelkeit	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautge-webes	Taubheitsgefühl im Gesicht Angioödem Urtikaria Pruritus Ausschlag <sup>c</sup>	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle Unwohlsein Wärmegefühl Schüttelfrost Fieber Schmerzen im Brustbereich Brustkorbbeschwerden	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Untersuchungen	Blutdruckabfall Hepatitis-B-Oberflächen-Antikörper positiv <sup>c</sup> Fibrin-D-Dimer erhöht	Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt

\* Eine genaue Schätzung der Inzidenz dieser Nebenwirkungen ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht möglich.

<sup>a</sup> Anstieg des Inhibitor-titers (anamnestische Reaktion) [kein Preferred Term gemäß MedDRA] ist der Anstieg der zuvor bestehenden Inhibitor-titer, die nach der Verabreichung von FEIBA auftreten. Siehe Abschnitt 4.4.

<sup>b</sup> Nebenwirkungen berichtet in den ursprünglichen klinischen Studien und Prophylaxestudien. Die angegebene Häufigkeit stammt nur aus der Prophylaxestudie.

<sup>c</sup> Nebenwirkungen berichtet in der Prophylaxestudie. Die angegebene Häufigkeit stammt aus der Prophylaxestudie.

aktivierten Prothrombinkomplexes, Prothrombin (F II) und aktivierter Faktor X (FXa) in der Wirkungsweise von FEIBA hin. FEIBA kontrolliert Blutungen durch Induktion und Erleichterung der Thrombinbildung, ein Prozess, für den die Bildung des Prothrombinase-Komplexes entscheidend ist. Eine Reihe von biochemischen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass FXa und

Prothrombin eine entscheidende Rolle bei der Aktivität von FEIBA spielen. Es wurde festgestellt, dass der Prothrombinase-Komplex der hauptsächliche Zielort für FEIBA ist. Neben Prothrombin und FXa enthält FEIBA weitere Proteine des Prothrombinkomplexes, die auch die Blutstillung bei Hämophilie-Patienten mit Inhibitoren erleichtern könnten.

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

Die Erfahrung bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor IX-Inhibitoren ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung begrenzt. Fünf Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden in klinischen Studien mit FEIBA behandelt, entweder on-demand, prophylaktisch oder für chirurgische Eingriffe:

In einer prospektiven, offenen, randomisierten, parallelen klinischen Studie mit Hämophilie-A- oder -B-Patienten mit persistierenden Hochtitern-Inhibitoren (090701, PROOF) wurden 36 Patienten mit FEIBA und die 19 Patienten im On-Demand-Arm wurden individuell vom Arzt behandelt. Zwei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden im On-Demand-Arm und ein Hämophilie-B-Patient im prophylaktischen Arm behandelt. Die mediane ABR (annualisierte Blutungsrate) für alle Arten von Blutungsepisoden bei Patienten im Prophylaxe-Arm (mediane ABR = 7,9) war geringer als die der Patienten im On-Demand-Arm (mediane ABR = 28,7), was einer 72,5%igen Reduktion der medianen ABRs zwischen den Behandlungsarmen entspricht.

In einer weiteren abgeschlossenen prospektiven nicht-interventionellen Surveillance-Studie zur perioperativen Anwendung von FEIBA (PASS-INT-003, SURF) wurden insgesamt 34 chirurgische Eingriffe bei 23 Patienten durchgeführt. Die Mehrheit der Patienten (18) waren angeborene Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren, zwei waren Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren und drei waren Patienten mit erworbener Hämophilie A mit Inhibitoren. Die Dauer der FEIBA-Exposition lag zwischen 1 und 28 Tagen, mit einem Mittelwert von 9 Tagen und einem Median von 8 Tagen. Die mittlere kumulative Dosis betrug 88 347 E. und die mediane Dosis betrug 59 000 E. Bei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren betrug die längste Exposition gegenüber FEIBA 21 Tage und die maximale Dosis betrug 7 324 E.

Darüber hinaus wird in der Literatur über 48 Patienten berichtet, bei denen FEIBA zur Behandlung und Prävention von Blutungsepisoden bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitor eingesetzt wurde (34 Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden on-demand behandelt, sechs Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden prophylaktisch und acht Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden im Rahmen chirurgischer Eingriffe behandelt).

Die Verträglichkeit und Sicherheit von FEIBA, rekonstituiert im normalen Volumen oder einem um 50 % reduzierten Volumen und verabreicht mit höheren Infusionsraten, wurde bei Hämophilie-Patienten mit Inhibitoren in einer prospektiven, offenen und randomisierten Crossover-Studie (091501) untersucht. 33 Patienten wurden behandelt, von denen 28 Patienten die Studie abschlossen. In der Studie wurde FEIBA in einem um 50 % reduzierten Volumen rekonstituiert (Konzentration von 100 E/ml) und allen Pa-

tienten in der normalen Dosis von 85 E./kg  $\pm$  15 E./kg mit Infusionsraten von 2, 4 bzw. 10 E./kg/min i.v. infundiert. Die primären Endpunkte waren Verträglichkeit und Sicherheit unter dem um 50 % reduzierten Volumen (erhöhte Konzentration) bei normalen und erhöhten Infusionsraten. Die Studie zeigte, dass sowohl die höhere Konzentration (100 E./ml) als auch die höheren Infusionsraten (4 und 10 E./kg/min) gut verträglich waren und das Sicherheitsprofil vergleichbar war mit dem der normalen Dosis von 85 E./kg  $\pm$  15 E./kg. Die Patienten, die das um 50 % reduzierte Volumen (erhöhte Konzentration) mit der Standard-Infusionsrate von 2 E./kg/min erhielten, zeigten ähnliche Raten von mit dem Arzneimittel im Zusammenhang stehenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE) wie die Patienten, die das normale Volumen (Konzentration von 50 E./ml) mit derselben Infusionsrate erhielten. Bei der Infusionsrate von 4 E./kg/min wurden keine mit dem Arzneimittel im Zusammenhang stehenden TEAE berichtet. Bei Patienten, die das um 50 % reduzierte Volumen (100 E./ml) mit der Infusionsrate von 10 E./kg/min erhielten, trat ein mit dem Arzneimittel im Zusammenhang stehendes, nicht schwerwiegendes TEAE auf. Darüber hinaus wurden bei den Patienten, die das um 50 % reduzierte Volumen (erhöhte Konzentration) mit den erhöhten Infusionsraten von 4 bzw. 10 E./kg/min erhielten, keine schwerwiegenden TEAE, Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen an der Infusionsstelle, thrombotischen TEAE oder TEAE, die zum Absetzen des Arzneimittels oder einem Studienabbruch führten, beobachtet. Insgesamt stimmten die in der Studie beobachteten TEAE mit dem bekannten Sicherheitsprofil von FEIBA bei Hämophilie-Patienten mit Inhibitoren überein.

In einer offenen, nicht kontrollierten, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie zur Sicherheit von FEIBA nach Markteinführung (PASS-EU-006) wurden 75 Patienten (Durchschnittsalter 34,8 Jahre, 70 Männer und 5 Frauen), von denen 73 an Hämophilie A mit Inhibitoren und 2 an Hämophilie B mit Inhibitoren litten, mit FEIBA behandelt. Von den 65 Patienten mit angeborener Hämophilie litten 63 an angeborener Hämophilie A und 2 an angeborener Hämophilie B. Zu Studienbeginn wurde 43 Patienten FEIBA zur Prophylaxe verschrieben und 32 als Bedarfsmedikament. Höhere Infusionsraten ( $> 2$  E./kg/min) wurden bei 6 pädiatrischen Patienten im Alter von 11 Monaten bis 11 Jahren sowie bei 5 Jugendlichen im Alter von 13 bis 16 Jahren angewendet. Von den 320 Infusionen wurden diese bei 7 pädiatrischen bzw. 6 jugendlichen Patienten mit folgenden Infusionsraten verabreicht: 129 Infusionen (40,3 %) bei 2 Patienten (beide pädiatrische Patienten) mit Infusionsrate  $> 10$  E./kg/min, 26 Infusionen (8,1 %) bei 7 Patienten (4 Kinder; 3 Jugendliche) mit Infusionsrate  $> 4$  und  $\leq 10$  E./kg/min, 135 Infusionen (42,2 %) bei 7 Patienten (3 Kinder; 4 Jugendliche) mit Infusionsrate  $> 2$  und  $\leq 4$  E./kg/min und 30 Infusionen (9,4 %) bei 3 Patienten (1 Kind; 2 Jugendliche) mit Infusionsrate  $\leq 2$  E./kg/min.

Es gibt auch vereinzelte Berichte über die Verwendung von FEIBA bei der Behandlung

von Patienten mit erworbenen Inhibitoren der Faktoren IX, X, XI und XIII.

In seltenen Fällen wurde FEIBA auch bei Patienten angewendet, bei denen ein von Willebrand-Faktor-Inhibitor vorhanden war.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Da das Wirkprinzip immer noch diskutiert wird, können keine eindeutigen Aussagen über die pharmakokinetischen Eigenschaften von FEIBA getroffen werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Studien zur akuten Toxizität bei Faktor VIII-Knockout-Mäusen, normalen Mäusen und Ratten, mit Dosierungen, die die menschliche maximale Tagesdosis ( $> 200$  E./kg Körpergewicht) überschreiten, kann geschlossen werden, dass Nebenwirkungen von FEIBA vorwiegend die Folge von Hyperkoagulation durch die pharmakologischen Eigenschaften des Produkts sind.

Toxizitätsstudien an Tieren mit mehrfacher Dosierung sind wegen immunologischer Reaktionen auf heterologe Proteine nicht sinnvoll durchzuführen.

Da Humanplasmaproteine offenbar keine kanzerogenen oder mutagenen Wirkungen aufweisen, werden experimentelle Studien, insbesondere bei heterologen Spezies, nicht als zwingend notwendig erachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:	Natriumchlorid, Natriumcitrat
Lösungsmittel:	Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln mit Ausnahme des in Abschnitt 6.6 genannten Lösungsmittels gemischt werden.

Wie bei allen Blutgerinnungspräparaten kann die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Arzneimittels durch die Mischung mit anderen Arzneimitteln beeinträchtigt werden. Es ist ratsam, einen gemeinsamen venösen Zugang vor und nach der Verabreichung von FEIBA mit einer geeigneten Lösung, z. B. mit isotonischer Kochsalzlösung, zu spülen. Gerinnungsfaktoren, die aus menschlichem Plasma gewonnen werden, können von den inneren Oberflächen bestimmter Arten von Injektions-/Infusionsvorrichtungen adsorbiert werden. Wenn dies der Fall wäre, könnte dies zum Versagen der Therapie führen. Aus diesem Grund dürfen für FEIBA nur zugelassene Injektions-/Infusionssets aus Kunststoff verwendet werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden, es sei

**FEIBA 500 E./1 000 E./2 500 E. konzentriert  
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung**



denn, die Methode der Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus (kontrollierte und validierte aseptische Bedingungen). Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Die gebrauchsfertige Lösung darf nicht gekühlt werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Arzneimittel in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels – siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Das Pulver wird in einer Durchstechflasche aus oberflächenbehandeltem, farblosem Glas geliefert (hydrolytischer Typ I für 500 E. und 2 500 E.; hydrolytischer Typ II für 1 000 E.). Das Lösungsmittel wird in einer Durchstechflasche aus oberflächenbehandeltem, farblosem Glas (hydrolytischer Typ I für 5 ml, 10 ml und 25 ml) geliefert. Die Durchstechflaschen sind mit einem Stopfen aus Butylkautschuk verschlossen.

FEIBA ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- FEIBA 1 x 500 E. konzentriert
- FEIBA 1 x 1 000 E. konzentriert
- FEIBA 1 x 2 500 E. konzentriert

FEIBA Packungsgrößen 500 E. konzentriert / 1 000 E. konzentriert / 2 500 E. konzentriert enthalten

- 1 Durchstechflasche mit 500 E. konzentriert / 1 000 E. konzentriert / 2 500 E. konzentriert
- FEIBA Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 5 ml / 10 ml / 25 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 BAXJECT II Hi-Flow
- 1 Einwegspritze
- 1 Butterflynadel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

FEIBA erst unmittelbar vor der Verabreichung auflösen. Die gebrauchsfertige Lösung ist sofort zu verwenden, da sie keine Konservierungsstoffe enthält.

Schwenken Sie vorsichtig, bis sich das gesamte Pulver gelöst hat. Stellen Sie sicher, dass FEIBA vollständig gelöst ist; andernfalls passieren weniger FEIBA-Einheiten den Gerätefilter.

Nach der Rekonstitution sollte die Lösung vor der Verabreichung auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen.

Offene Behälter dürfen nicht wiederverwendet werden.

Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn die sterilen Systeme oder ihre Verpackungen beschädigt sind oder Anzeichen einer Manipulation aufweisen.

Verwenden Sie nur das mitgelieferte Wasser für Injektionszwecke und das mitgelieferte Zubehör zur Rekonstitution. Wenn anderes Zubehör verwendet wird, ist auf die Verwendung eines geeigneten Filters mit einer Porengröße von mindestens 149 µm zu achten.

Nach der Rekonstitution nicht mehr im Kühlschrank lagern.

Nach vollständiger Rekonstitution von FEIBA muss die Injektion oder Infusion unmittelbar im Anschluss erfolgen und innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution abgeschlossen sein.

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

**Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung mit dem BAXJECT II Hi-Flow:**

1. Erwärmen Sie die ungeöffnete Lösungsmittelflasche (Wasser für Injektionszwecke) auf Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C), z. B. durch mehrminütiges Wasserbad (max. 37 °C), falls erforderlich.
2. Entfernen Sie die Schutzkappen von der Durchstechflasche mit Pulver und Lösungsmittel und desinfizieren die Gummistopfen beider Durchstechflaschen. Stellen Sie die Durchstechflaschen auf eine ebene Fläche.
3. Öffnen Sie die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow durch Abziehen der Schutzfolie ohne Berührung des Packungsinhalts (Abb. a). Entfernen Sie das Transfersystem an dieser Stelle nicht aus der Verpackung.
4. Drehen Sie die Verpackung um und drücken Sie den transparenten Kunststoffstift durch den Gummistopfen der Lösungsmittelflasche (Abb. b). Entfernen Sie nun die Verpackung vom BAXJECT II Hi-Flow (Abb. c). Entfernen Sie nicht die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II Hi-Flow.
5. Drehen Sie nun das System, bestehend aus dem BAXJECT II Hi-Flow und Lö-

sungsmittelflasche, so dass sich die Lösungsmittelflasche oben befindet. Drücken Sie den violetten Stift des BAXJECT II Hi-Flow durch die FEIBA-Durchstechflasche. Durch das Vakuum wird das Lösungsmittel in die FEIBA-Durchstechflasche (Abb. d) gezogen.

6. Schwenken Sie das gesamte System vorsichtig, bis sich das Pulver löst. Stellen Sie sicher, dass FEIBA vollständig gelöst ist, da sonst Wirkstoff vom Filter im System zurückgehalten werden kann.

Siehe Abbildungen a bis c

**Infusion**

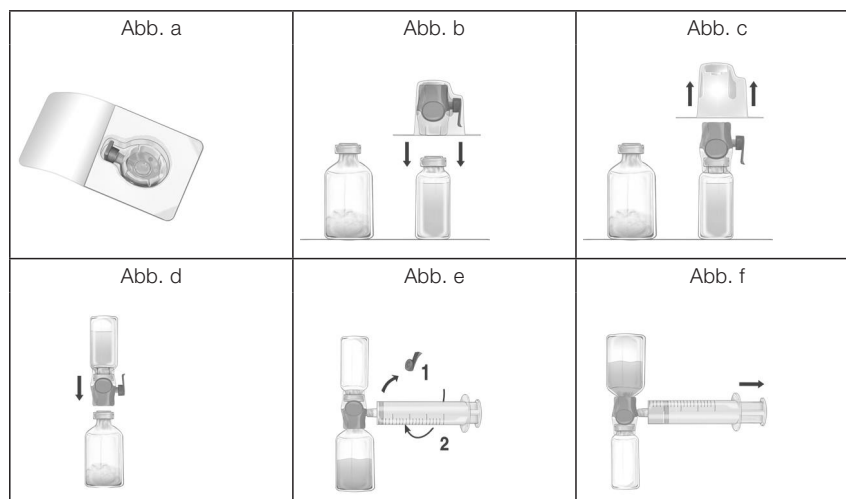
- 1) Entfernen Sie die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II Hi-Flow. Verbinden Sie die Spritze fest mit dem BAXJECT II Hi-Flow. SAUGEN SIE KEINE LUFT IN DIE SPRITZE (Abb. e). Um eine dichte Verbindung zwischen Spritze und BAXJECT II Hi-Flow zu gewährleisten, wird die Verwendung einer Luer-Lock-Spritze dringend empfohlen (Spritze im Uhrzeigersinn drehen, bis zur Stopposition bei der Montage).
- 2) Drehen Sie das System, so dass sich die Lösung oben befindet. Ziehen Sie die Lösung in die Spritze, indem Sie den Kolben LANGSAM zurückziehen und sicherstellen, dass die feste Verbindung zwischen BAXJECT II Hi-Flow und der Spritze während des gesamten Ziehvorgangs aufrechterhalten wird (Abb. f).
- 3) Trennen Sie die Spritze.
- 4) Wenn die Lösung in der Spritze schäumt, warten Sie, bis der Schaum zusammengefallen ist. Verabreichen Sie die Lösung langsam intravenös mit dem beiliegenden Infusionsset.

Siehe Abbildungen d bis f

**Überschreiten Sie nicht eine Infusionsrate von 10 E. FEIBA/kg Körpergewicht pro Minute.**

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Straße 2  
78467 Konstanz  
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com  
Telefon: +49 800 8253325  
Fax: +49 800 08253329



**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

FEIBA 500 E. konzentriert:  
PEI.H.12158.04.1  
FEIBA 1 000 E. konzentriert:  
PEI.H.12158.05.1  
FEIBA 2 500 E. konzentriert:  
PEI.H.12158.06.1

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

20. Januar 2024

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2024

**11. SONSTIGE HINWEISE****Herkunftsländer der zur Produktion ver-  
wendeten Plasmen**

Deutschland, Estland, Finnland, Italien,  
Kanada, Lettland, Litauen, Norwegen,  
Österreich, Polen, Portugal, Schweden,  
Schweiz, Slowakei, Spanien, Tschechische  
Republik, Ungarn, Vereinigte Staaten von  
Amerika

**12. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

