

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FEIBA® 500 E/1000 E/2500 E Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Faktor VIII-Inhibitor Bypassing-Aktivität

1 ml enthält 50 E* Faktor VIII Inhibitor Bypassing-Aktivität.

FEIBA ist in drei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:

- FEIBA 500 E enthält 500 E Faktor VIII Inhibitor Bypassing-Aktivität in 200–600 mg humanem Plasmaprotein
- FEIBA 1000 E enthält 1000 E Faktor VIII Inhibitor Bypassing-Aktivität in 400–1200 mg humanem Plasmaprotein
- FEIBA 2500 E enthält 2500 E Faktor VIII Inhibitor Bypassing Aktivität in 1000–3000 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 (F VIII 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 enthält ca. 40 mg Natrium pro Durchstechflasche.

FEIBA 1000 E enthält ca. 80 mg Natrium pro Durchstechflasche.

FEIBA 2500 E 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 6,8 und 7,6.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren.
- Behandlung von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren, wenn keine andere spezifische Behandlung verfügbar ist (siehe Abschnitt 5.1).
- Behandlung von Blutungen bei Nicht-Hämophilen mit erworbenen Inhibitoren gegen Faktor VIII.
- Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren, bei denen eine signifikante Blutung aufgetreten ist oder bei denen ein hohes Risiko für signifikante Blutungen besteht.

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.

Pädiatrische Anwendung (Kinder)

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 Inhibitor-titer 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 Inhibitor-titer 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

FEIBA ist unmittelbar vor der Verabreichung wie in Abschnitt 6.6 zu rekonstituieren und langsam intravenös zu verabreichen. Eine Infusionsrate von 2 E/kg Körpergewicht pro Minute darf nicht überschritten werden.

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 Kreislaufchock). 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 erhöht wahrscheinlich das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu entwickeln. Das Risiko thrombotischer und throm-

boembolischer Ereignisse kann bei hohen Dosen von FEIBA erhöht sein.

Das mögliche Vorhandensein solcher Risikofaktoren sollte bei Patienten mit angeborener und 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 Emicizumab-Studie berichtet, in der Probanden FEIBA als Teil eines Behandlungsschemas für Durchbruchblutungen erhielten (siehe klinische Diskussion im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) von Emicizumab; siehe auch Oldenburg et al. Emicizumab-Prophylaxe bei Hämophilie A mit Inhibitoren. *N Engl J Med* 2017; 377: 809–818). Die Sicherheit und Wirksamkeit von FEIBA bei Durchbruchblutungen bei Patienten, die Emicizumab erhalten, ist nicht erwiesen. Ein mit der Behandlung von Hämophilie erfahrener Arzt sollte Nutzen und Risiko für die Anwendung von FEIBA bei mit Emicizumab behandelten Patienten sorgfältig abwägen und diese Patienten engmaschig überwachen. 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 Brustbereich 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-Präparat variieren, und in einer gegebenen Blutungssituation können Patienten, die nicht ausreichend auf den einen Wirkstoff ansprechen, auf einen anderen Wirkstoff an-

sprechen. Im Falle einer unzureichenden Reaktion auf ein Bypassing-Präparat sollte die Verwendung eines anderen Mittels in Betracht gezogen werden.

Anamnestische 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

Fallberichte und begrenzte klinische Studiendaten 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 Studiendaten zur 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 = 4, und klinische Daten in Prophylaxestudie 090701, 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 unbekannt 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 (feta-

le 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 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 1000 E 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 2500 E 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.

Klinische Erfahrungen aus einer klinischen Studie mit Emicizumab deuten darauf hin, dass eine mögliche Arzneimittelwechselwirkung mit Emicizumab bestehen kann, wenn FEIBA als Teil eines Behandlungsschemas für Durchbruchblutungen angewendet wurde, die zu thromboembolischen Ereignissen und thrombotischer Mikroangiopathie führen können (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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 2 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 auf Seite 4.

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.



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) ^a	Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ^c Urtikaria Anaphylaktische Reaktion	Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesien Hypästhesie Thrombotischer Schlaganfall Embolischer Schlaganfall Kopfschmerzen ^c Somnolenz Schwindel ^b Dysgeusie	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt
Herzkrankungen	Herzinfarkt Tachykardie	Nicht bekannt Nicht bekannt
Gefäßkrankungen	Thrombose Venenthrombose Arterielle Thrombose Embolie (thromboembolische Komplikationen) Hypotonie ^c Hypertonie Flush	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenembolie Bronchospasmus Keuchende Atmung (Giemen) Husten Dyspnoe	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Durchfall Abdominale Beschwerden Übelkeit	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Taubheitsgefühl im Gesicht Angioödem Urtikaria Pruritus Ausschlag	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 ^c	Nicht bekannt Häufig

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

^a 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.

^b Nebenwirkungen berichtet in den ursprünglichen klinischen Studien und Prophylaxestudien. Die angegebene Häufigkeit stammt nur aus der Prophylaxestudie.

^c Nebenwirkungen berichtet in der Prophylaxestudie. Die angegebene Häufigkeit stammt aus der Prophylaxestudie.

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: 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 gleichen Maße sowohl prokoagulatorisch (Prothrombin FVII, FIX, FX) als auch antikoagulatorisch (Protein C) wie die jeweilige FEIBA-Potenzinheit sind, aber ihr Prokoagulanzenzymgehalt 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. [Turecek PL und Schwarz HP. Chapter 4: Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, in Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use, eds. Joseph Bertolini, Neil Goss, John Curling, Wiley 2013, ISBN: 978-0-470-92431-0].

Aktuelle wissenschaftliche Arbeiten weisen auf die Rolle spezifischer Komponenten des aktivierten Prothrombinkomplexes, Prothrombin (F II) und aktivierter Faktor X (FXa) in der Wirkungsweise von FEIBA hin. [Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. Faktor Xa und Prothrombin: Wirkmechanismus von FEIBA. Vox Sang. 77: 72–79, 1999].

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 Hochtiter-Inhibitoren (090701, PROOF) wurden 36 Patienten randomisiert auf jeweils eine prophylaktische 12-monatige Therapie ± 14 Tage oder eine On-Demand-Therapie. Die 17 Patienten im Prophylaxe-arm erhielten jeden zweiten Tag 85 ± 15 E/kg 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 Prophylaxearm (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 7324 E. Darüber hinaus liegen 36 Fallberichte vor, bei denen FEIBA zur Behandlung und Prävention von Blutungsepisoden bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Inhibitor eingesetzt wurde (24 Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden on-demand behandelt, vier Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden prophylaktisch und acht Hämophilie-B-Patienten mit Inhibitoren wurden im Rahmen chirurgischer Eingriffe behandelt).

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

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 (d. h. > 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 Dosisgabe 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 isotonomischer 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 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 des rekonstituierten Arzneimittels – siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver wird in einer Durchstechflasche aus oberflächenbehandeltem, farblosem Glas geliefert (hydrolytisch Typ I für 500 E und 2500 E; hydrolytisch Typ II für 1000 E). Das Lösungsmittel wird in einer Durchstechflasche aus oberflächenbehandeltem, farblosem Glas (hydrolytisch Typ I für 10 ml, 20 ml und 50 ml) geliefert. Die Durchstechflaschen sind mit einem Stopfen aus Butylkautschuk verschlossen.

FEIBA ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

FEIBA 500 E
FEIBA 1000 E
FEIBA 2500 E

FEIBA 500 E/1000 E enthält entweder

- 1 Durchstechflasche mit 500 E / 1000 E FEIBA Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 10 ml / 20 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Einwegspritze
- 1 Einwegnadel
- 1 Butterflynadel mit Klammer
- 1 Filternadel
- 1 Transfernadel
- 1 Belüftungsnadel

oder

- 1 Durchstechflasche mit 500 E / 1000 E FEIBA Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 10 ml / 20 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 BAXJECT II HI-FLOW
- 1 Einwegspritze
- 1 Einwegnadel
- 1 Butterflynadel mit Klammer

FEIBA 2500 E enthält

- 1 Durchstechflasche mit 2500 E FEIBA Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
- 1 Durchstechflasche mit 50 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 BAXJECT II Hi-Flow
- 1 Einwegspritze
- 1 Einwegnadel
- 1 Butterflynadel mit Klammer

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.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind gemäß den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung mit Nadeln:

1. Erwärmen Sie die ungeöffnete Lösungsmittelflasche (Wasser für Injektionszwecke) auf Raumtemperatur oder max. + 37 °C, falls erforderlich.
2. Entfernen Sie die Schutzkappen von der Durchstechflasche mit Pulver und dem Lösungsmittel (Abb. A) und desinfizieren Sie die Gummistopfen beider Durchstechflaschen.
3. Öffnen Sie die Schutzkappe von einem Ende der beiliegenden Transfernadel durch Drehen, entfernen Sie sie und führen Sie die Nadel durch den Gummistopfen der Lösungsmittelflasche ein (Abb. B und C).
4. Entfernen die Schutzkappe vom anderen Ende der Transfernadel und achten Sie darauf, das freiliegende Ende nicht zu berühren!
5. Drehen Sie die Lösungsmittelflasche um und führen Sie das freie Ende der Transfernadel durch den Gummistopfen der Pulverflasche (Abb. D). Das Lösungsmittel wird durch Vakuum in die Pulverflasche gezogen.
6. Trennen Sie die beiden Durchstechflaschen, indem Sie die Transfernadel aus der Pulverflasche entfernen (Abb. E). Schwenken Sie die Pulverflasche vorsichtig, um das Lösen zu beschleunigen.
7. Nach vollständiger Rekonstitution des Pulvers wird die beiliegende Belüftungsnadel (Abb. F) eingeführt und der Schaum fällt zusammen. Entfernen Sie die Belüftungsnadel.

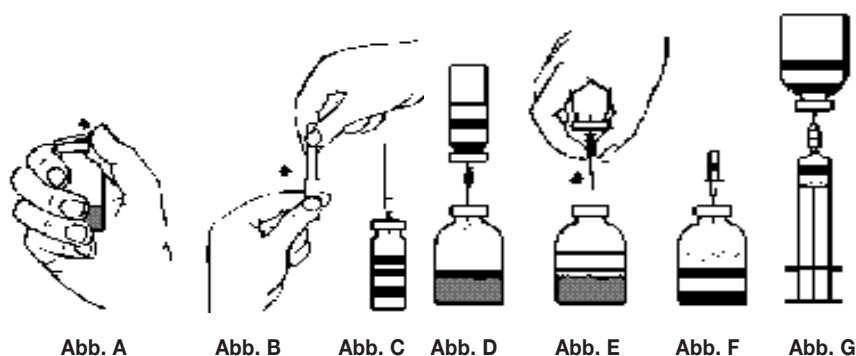
Infusion:

1. Öffnen Sie ein Ende der Schutzkappe von der beiliegenden Filternadel durch Drehen, entfernen Sie sie und setzen Sie die Nadel auf die sterile Einwegspritze. Ziehen Sie die Lösung in die Spritze (Abb. G).
2. Trennen Sie die Filternadel von der Spritze und verabreichen Sie die Lösung langsam intravenös mit dem beiliegenden Infusionsset (oder der beiliegenden Einwegnadel).

Siehe Abbildungen A–G oben.

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 Lösungsmittelflasche, 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–d unten.

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 (oder der Einwegnadel).

Siehe Abbildungen e–f unten.

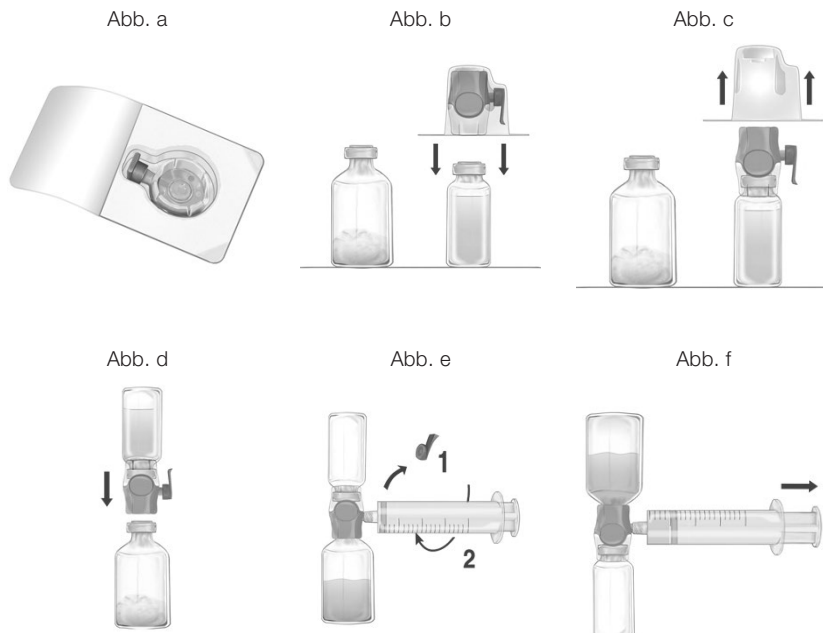
Überschreiten Sie nicht eine Infusionsrate von 2 E FEIBA/kg Körpergewicht pro Minute.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

FEIBA 500 E: PEI.H.12158.01.1
FEIBA 1000 E: PEI.H.12158.02.1
FEIBA 2500 E: PEI.H.12158.03.1



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

20. März 2023

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

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

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

12. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt