

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: complejo coagulante antiinhibidor

1 ml contiene 25 U* de complejo coagulante antiinhibidor.

1 vial de FEIBA 25 U/ml contiene 500 U de complejo coagulante antiinhibidor en 200 – 600 mg de proteína plasmática humana.

FEIBA contiene los factores II, IX y X, principalmente no activados, así como el factor VII activado. El antígeno del factor VIII coagulante (F VIII C:Ag) está presente en la concentración máxima de 0,1 U/1 U de FEIBA. El producto está libre o contiene sólo trazas del sistema calicreína-cinina.

* 1 unidad de FEIBA acorta el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de un plasma con inhibidor del factor VIII en un 50% del valor obtenido con solución tampón (valor del blanco).

Excipientes con efecto conocido:

FEIBA contiene aproximadamente 80 mg de sodio por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Composición cualitativa y cuantitativa

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para perfusión.

Polvo blanco, blanquecino o verde pálido. El valor del pH de la solución lista para usar está comprendido entre 6,8 y 7,6.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia A e inhibidor.
- Tratamiento de hemorragias en pacientes con hemofilia B e inhibidor, si no se dispone de ningún otro tratamiento específico (ver sección 5.1).
- Tratamiento de hemorragias en pacientes no hemofílicos con inhibidor adquirido del factor VIII.
- Profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A e inhibidor que han sufrido una hemorragia relevante o que tienen un riesgo alto de sufrir una hemorragia relevante.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación.

Posología

La dosis y la duración de la terapia dependen de la gravedad de la alteración de la función hemostática, de la localización y la gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

La dosis y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica en cada caso.

Como guía general, se recomiendan dosis de 50 –100 U/kg de FEIBA; no debe sobrepasarse una dosis única de 100 U/kg ni una dosis máxima diaria de 200 U/kg, a menos que la gravedad de la hemorragia requiera y justifique el uso de dosis superiores. Ver sección 4.4.

Población pediátrica

La experiencia en niños menores de 6 años es limitada; debe adaptarse el mismo régimen posológico que en los adultos para el estado clínico del niño. .

1) Hemorragia espontánea

Hemorragias en articulaciones, músculos y tejido blando

Para hemorragias leves a moderadas se recomienda una dosis de 50 a 75 U/kg, cada 12 horas. El tratamiento debe continuar hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica, tales como disminución del dolor, reducción de la tumefacción o aumento de la movilización de la articulación.

Para hemorragias intensas en músculos y tejido blando, p. ej., hemorragia retroperitoneal, se recomienda una dosis de 100 U/kg cada 12 horas.

Hemorragias en membranas mucosas

Se recomienda una dosis de 50 U/kg cada 6 horas, bajo estricta vigilancia del paciente (control visual del sangrado, repetición del hematocrito). Si no se detiene la hemorragia, se puede aumentar la dosis a 100 U/kg; sin embargo, no debe sobrepasarse una dosis de 200 U/kg.

Otras hemorragias intensas

En hemorragia intensa, como hemorragia del SNC, se recomienda una dosis de 100 U/kg cada 12 horas. En casos particulares, se puede administrar FEIBA cada 6 horas, hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica. (No debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 200 U/kg).

2) Cirugía

En intervenciones quirúrgicas, puede administrarse una dosis inicial de 100 U/kg antes de la operación, y entre las 6 a 12 horas posteriores puede administrarse otra dosis de 50 – 100 U/kg. Como dosis de mantenimiento postoperatorio se pueden administrar 50 – 100 U/kg cada 6 – 12 horas; la dosis, los intervalos de dosificación y la duración del tratamiento peri- y postoperatorio dependen de la intervención quirúrgica, del estado general del paciente y de la eficacia clínica en cada caso particular. (No debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 200 U/kg).

3) Profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidor

Profilaxis de hemorragias en pacientes con un título alto de inhibidor y hemorragias frecuentes, después de una respuesta fallida frente a la inducción de la inmunotolerancia (ITI) o cuando dicha inducción no se considera:

Se recomienda una dosis de 70 a 100 U/kg en días alternos. Si fuese necesario, la dosis puede aumentarse a 100 U/kg al día, o puede reducirse gradualmente.

Profilaxis de hemorragias en pacientes con un título alto de inhibidor durante la inducción de la inmunotolerancia (ITI):

Se puede administrar FEIBA en combinación con factor VIII en un intervalo de dosis de 50 – 100 U/kg, dos veces al día, hasta que el título del inhibidor del factor VIII haya disminuido a < 2 U.B.*

* 1Unidad Bethesda se define como la cantidad de anticuerpos que inhibe el 50% de la actividad del factor VIII en plasma incubado (2 horas a 37 °C).

4) Uso de FEIBA en grupos especiales de pacientes

Para información sobre pacientes con hemofilia B e inhibidor del factor IX, ver sección 5.1.

FEIBA también se ha utilizado en combinación con un concentrado de factor VIII como tratamiento de larga duración para la eliminación completa y permanente del inhibidor del factor VIII.

Monitorización

En caso de una respuesta inadecuada al tratamiento con el producto, se recomienda realizar un recuento plaquetario, dado que se considera necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el tratamiento con el producto sea eficaz.

Debido al complejo mecanismo de acción, no se dispone de una monitorización directa de los principios activos. Las pruebas de coagulación como el tiempo de coagulación en sangre total (TCT), el tromboemblostograma (TEG) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), generalmente muestran sólo pequeños acortamientos, que no se correlacionan necesariamente con la mejoría clínica. Por estas razones la utilidad de estos ensayos para monitorizar el tratamiento con FEIBA es muy limitada. Ver sección 4.4.

Forma de administración

Reconstituir el producto tal como se describe en la sección 6.6 y administrar una perfusión lenta por vía intravenosa. No se debe sobrepasar una velocidad de perfusión de 2 U/kg/min.

Forma de administración

Reconstituir el producto tal como se describe en la sección 6.6 y administrar una perfusión lenta por vía intravenosa. No se debe sobrepasar una velocidad de perfusión de 2 U/kg/min.

4.3. Contraindicaciones

En las situaciones siguientes, FEIBA no se debe utilizar si se dispone de alternativas terapéuticas:

- Hipersensibilidad al producto o a alguno de los componentes.
- Coagulación intravascular diseminada (CID).
- Trombosis aguda o embolia (incluyendo infarto de miocardio).

Ver sección 4.4.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad

FEIBA puede producir la aparición de reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas que pueden incluir, urticaria, angioedema, alteraciones gastrointestinales, broncoespasmo e hipotensión; estas reacciones pueden ser graves y pueden ser sistémicas (p. ej., anafilaxia con urticaria y angioedema, broncoespasmo y

shock circulatorio). También pueden aparecer otras reacciones relacionadas con la perfusión, como escalofríos, pirexia e hipertensión.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad, por ejemplo, eritema, erupción cutánea, urticaria generalizada, prurito, dificultad para respirar/disnea, opresión en el pecho, malestar general, mareo y caída de la presión arterial que puede provocar shock alérgico.

La administración de FEIBA se debe interrumpir al primer signo o síntoma de reacción a la perfusión o de hipersensibilidad y se deben iniciar las medidas terapéuticas apropiadas.

Cuando se considere una reexposición a FEIBA en pacientes con sospecha de hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, se debe valorar cuidadosamente el beneficio esperado frente al riesgo de la reexposición, teniendo en cuenta el tipo de hipersensibilidad del paciente, conocida o sospechada (alérgica o no alérgica), incluyendo remedios potenciales y/o terapia preventiva o medicamentos alternativos.

Acontecimientos trombóticos y tromboembólicos

Durante el tratamiento con FEIBA han ocurrido acontecimientos trombóticos y tromboembólicos, incluyendo Coagulación Intravascular Diseminada (CID), trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio e ictus.

Algunos de estos acontecimientos aparecieron con dosis superiores a 200 U/kg/día o en pacientes con otros factores de riesgo (incluyendo CID, enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento o septicemia) para los acontecimientos tromboembólicos. El tratamiento concomitante con factor VIIa recombinante puede aumentar el riesgo de desarrollar acontecimientos tromboembólicos. Con dosis altas de FEIBA podría aumentar el riesgo de acontecimientos trombóticos y tromboembólicos.

La posible presencia de esos factores de riesgo siempre debe tenerse en cuenta en pacientes con hemofilia congénita y adquirida.

FEIBA debe utilizarse con especial precaución y sólo si no hay otras opciones terapéuticas, en pacientes con un mayor riesgo de padecer acontecimientos tromboembólicos. Incluyen, entre otros, pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria, alteración hepática, CID, trombosis arterial o venosa, inmovilización postoperatoria, pacientes de edad avanzada y recién nacidos.

No se ha notificado microangiopatía trombótica (MAT) en los ensayos clínicos de FEIBA. Se han notificado casos de MATs en un ensayo clínico de emicizumab donde los sujetos recibieron FEIBA como parte del régimen de tratamiento de los sangrados intercurrentes (ver evaluación clínica en el Informe Público Europeo de Evaluación (European Public Assessment Report (EPAR) de emicizumab: ver también Oldenburg y col. Emicizumab prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:809-818). La eficacia y seguridad de FEIBA para el tratamiento de sangrados intercurrentes en pacientes que reciben emicizumab no se ha establecido.

Por tanto, se requiere realizar una evaluación del beneficio/riesgo de la administración de FEIBA a pacientes expuestos a emicizumab y los pacientes deben ser monitorizados estrechamente por sus médicos (ver también sección 4.5).

Si se observan signos o síntomas de acontecimientos tromboembólicos, la perfusión se debe interrumpir inmediatamente y se deben adoptar las medidas de diagnóstico y terapéuticas necesarias.

No debe sobrepasarse una dosis única de 100 U/Kg, ni dosis diarias de 200 U/Kg a menos que la gravedad de la hemorragia justifique y requiera el uso de dosis elevadas.

Cuando se utiliza para parar una hemorragia, el producto se debe administrar únicamente el tiempo que sea absolutamente necesario para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Monitorización de la terapia

No deben sobrepasarse dosis individuales de 100 U/kg ni dosis diarias de 200 U/kg. Los pacientes que reciben más de 100 U/kg deben ser monitorizados para el desarrollo de CID y/o isquemia coronaria aguda y para síntomas de acontecimientos trombóticos o tromboembólicos. Para detener una hemorragia deben administrarse dosis altas de FEIBA sólo durante el tiempo que sea estrictamente necesario.

Si se producen cambios clínicamente significativos en la tensión arterial o en la frecuencia del pulso, dificultad respiratoria, tos o dolor en el pecho, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y se deben adoptar las medidas de diagnóstico y terapéuticas necesarias. Los parámetros analíticos característicos de CID son descenso del fibrinógeno, descenso del recuento de trombocitos y/o presencia de productos de degradación de la fibrina o del fibrinógeno (PDF). Otros parámetros para el desarrollo de CID son una clara prolongación del tiempo de trombina, del tiempo de protrombina o del tiempo de tromboplastina parcial activada TTPa. En pacientes con hemofilia e inhibidor o con inhibidores adquiridos de los factores VIII, IX y/o XI, el TTPa se encuentra prolongado a causa de la enfermedad subyacente.

Los pacientes con hemofilia e inhibidor o con inhibidores adquiridos de factores de la coagulación que reciben tratamiento con FEIBA pueden ser más propensos a padecer hemorragia al tiempo que puede aumentar el riesgo de trombosis.

Pruebas de laboratorio y eficacia clínica

Los ensayos in vitro para controlar la eficacia, tales como TTPa, tiempo de coagulación total (TCT) y tromboelastograma (TEG) no tienen necesariamente una correlación con la mejora clínica. Por esta razón, no se debe buscar la normalización de estos valores mediante un incremento de dosis de FEIBA e incluso son fuertemente rechazados debido al posible riesgo de aparición de CID por sobredosis.

Importancia del recuento plaquetario

En caso de respuesta inadecuada al tratamiento con FEIBA, se recomienda realizar un recuento plaquetario, dado que se considera necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el tratamiento con FEIBA sea eficaz.

PRECAUCIONES

Complicaciones trombóticas y tromboembólicas

FEIBA solo se debe administrar en las siguientes circunstancias si no se espera ninguna respuesta al tratamiento con el concentrado de factor de la coagulación apropiado, por ejemplo, debido a un título muy elevado de inhibidores y una hemorragia o riesgo de sangrado mortal (p.ej., postraumático o postoperatorio): Coagulación intravascular diseminada (CID): resultados de laboratorio y/o síntomas clínicos

- Daño hepático: debido a un retraso en el aclaramiento de factores de la coagulación activados, los pacientes con alteración hepática tienen mayor riesgo de desarrollar CID.
- Cardiopatía coronaria, trombosis aguda y/o embolia.

Los pacientes que reciben FEIBA deben ser monitorizados para la aparición de CID, isquemia coronaria aguda y signos y síntomas de otros acontecimientos trombóticos o tromboembólicos. A la aparición del primer signo o síntoma de acontecimientos trombótico o tromboembólico, la perfusión se debe interrumpir inmediatamente y se deben adoptar las medidas de diagnóstico y terapéuticas adecuadas.

Respuesta discordante a los agentes bypass

Debido a factores específicos de los pacientes, la respuesta a un agente bypass puede variar y en determinadas situaciones hemorrágicas, los pacientes pueden tener una respuesta insuficiente a un agente y pueden responder a otro. En caso de que se produzca una respuesta insuficiente a un determinado agente bypass, se debe considerar la utilización de otro.

Respuestas anamnésicas

La administración de FEIBA en pacientes con inhibidor puede producir un incremento inicial “anamnésico” de los niveles del inhibidor. Durante la administración continuada de FEIBA, los niveles del inhibidor pueden descender a lo largo del tiempo. Tanto los datos clínicos como los datos publicados sugieren que la eficacia de FEIBA no se reduce.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Después de la administración de dosis elevadas de FEIBA, el aumento transitorio de los anticuerpos de superficie de la hepatitis B transferidos pasivamente puede provocar una interpretación errónea de los resultados positivos del test serológico.

FEIBA contiene isohemaglutininas de grupos sanguíneos (anti-A y anti-B). La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, e.j. A, B, D puede interferir con algunos análisis serológicos para los anticuerpos de glóbulos rojos, como la prueba de antiglobulina (test de Coombs).

Población pediátrica

Los datos limitados de los ensayos clínicos y de las notificaciones sugieren que FEIBA se puede utilizar en niños menores de 6 años de edad. El mismo régimen posológico que en los adultos se debe adaptar a la situación clínica del niño.

Pacientes de edad avanzada

Hay datos limitados en ensayos clínicos del uso de FEIBA en pacientes de edad avanzada.

Profilaxis en pacientes con hemofilia B e inhibidor

Se dispone de datos clínicos muy limitados acerca de la profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B debido a la rareza de la enfermedad (notificaciones de casos en la bibliografía, n = 4 y datos clínicos en el estudio de profilaxis 090701, n = 1).

Transmisión de agentes infecciosos

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus envueltos como el VIH, VHB y VHC y para los no envueltos como el VHA. Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para sujetos con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes (e.j. con anemia hemolítica).

Deberá considerarse la conveniencia de una vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban derivados de plasma humano de forma regular/repetida.

Sodio

Este medicamento contiene 80 mg de sodio por vial, equivalente a 4 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados del uso combinado o secuencial de FEIBA y factor VIIa recombinante, antifibrinolíticos o emicizumab. Cuando se utilizan antifibrinolíticos sistémicos, como ácido tranexámico y ácido aminocaproico, durante el tratamiento con FEIBA se debe considerar la posibilidad de aparición de acontecimientos tromboembólicos. Por lo tanto, no se deben utilizar antifibrinolíticos hasta aproximadamente 6 a 12 horas después de la administración de FEIBA.

De acuerdo a los datos in vitro disponibles y a las observaciones clínicas, no se puede excluir una interacción potencial medicamentosa con el uso concomitante con factor VIIa recombinante (que, potencialmente, produzca acontecimientos adversos como un acontecimiento tromboembólico).

La experiencia clínica de un ensayo clínico de emicizumab sugiere que puede existir una potencial interacción con emicizumab cuando FEIBA fue utilizado como parte del régimen de tratamiento de los sangrados intercurrentes, la cual puede resultar en acontecimientos tromboembólicos y microangiopatía trombótica (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos adecuados relativos al uso de FEIBA en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Los profesionales sanitarios deben considerar claramente los riesgos potenciales y solo prescribir FEIBA si es claramente necesario, teniendo en cuenta que el periodo de embarazo y de postparto se caracteriza por un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos y que algunas complicaciones del embarazo están asociadas con aumento del riesgo de CID.

Fertilidad

No se han realizado estudios de reproducción en animales con FEIBA y no se han establecido los efectos de FEIBA sobre la fertilidad en ensayos clínicos controlados.

Para información sobre el riesgo de infección por parvovirus B19, ver sección 4.4.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de FEIBA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

FEIBA puede producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, entre las que se encuentran urticaria, angioedema, trastornos gastrointestinales, broncoespasmo y una caída de la presión arterial; estas reacciones pueden ser intensas y pueden ser sistémicas (p. ej., anafilaxia con urticaria y angioedema, broncoespasmo y shock circulatorio). Ver también sección 4.4_Reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas descritas en esta sección se han notificado durante la experiencia postcomercialización y en dos estudios realizados con FEIBA para el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A o B e inhibidores de los factores VIII o IX. Uno de los estudios reclutó a pacientes con hemofilia adquirida con inhibidores del factor VIII (2 de 49 pacientes). Se han incluido las reacciones adversas notificadas en un tercer estudio que compara el tratamiento profiláctico con el tratamiento a demanda.

Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Reacciones adversas		
Clasificación de órganos-sistema (SOC)	Término preferente de la versión actual de MedDRA	Frecuencia*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada (CID)	No conocida
	Incremento del título de inhibidor (respuesta anamnésica) ^a	No conocida
Trastornos del sistema	Hipersensibilidad ^c	Frecuentes

Reacciones adversas		
Clasificación de órganos-sistema (SOC)	Término preferente de la versión actual de MedDRA	Frecuencia*
inmunológico	Urticaria Reacción anafiláctica	No conocida No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Hipoestesia Ictus trombótico Ictus embólico Cefalea ^c Somnolencia Mareo ^b Disgeusia	No conocida No conocida No conocida No conocida Frecuentes No conocida Frecuentes No conocida
Trastornos cardiacos	Infarto de miocardio Taquicardia	No conocida No conocida
Trastornos vasculares	Trombosis, Trombosis venosa Trombosis arterial Embolia (complicaciones tromboembólicas) Hipotensión Hipertensión Rubefacción	No conocida No conocida No conocida No conocida Frecuentes No conocida No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Embolia pulmonar Broncoespasmo Sibilancias Tos Disnea	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Malestar abdominal Náuseas	No conocida No conocida No conocida No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sensación de entumecimiento en la cara Angioedema Urticaria Prurito Erupción cutánea ^c	No conocida No conocida No conocida No conocida Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la inyección Malestar general Sensación de calor Escalofríos Pirexia Dolor torácico Malestar en el pecho	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida
Exploraciones complementarias	Disminución de la presión arterial Anticuerpo de superficie de la hepatitis B positivo ^c	No conocida Frecuentes

* No es posible realizar un estimado preciso de la frecuencia de estas reacciones adversas a partir de los datos disponibles.

^a Incremento del título de inhibidor (respuesta anamnésica) (no es término preferente de MedDRA) se corresponde con el incremento de los títulos de inhibidores que existían previamente y que ocurre después de la administración de FEIBA. Ver sección 4.4.

^b Reacciones adversas notificadas en el ensayo original y en el de profilaxis. La frecuencia descrita se corresponde solo a la del ensayo de profilaxis

^c Reacciones adversas notificadas en el ensayo de profilaxis. La frecuencia descrita se corresponde a la del ensayo de profilaxis

Reacciones de clase

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a productos derivados de plasma incluyen letargia y cansancio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras la autorización de FEIBA. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo de FEIBA. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Con dosis altas de FEIBA puede aumentar el riesgo de acontecimientos trombóticos y tromboembólicos (que incluyen CID, infarto de miocardio, trombosis venosa y embolia pulmonar). Algunos de los acontecimientos tromboembólicos notificados ocurrieron con dosis superiores a 200 U/kg o con pacientes con otros factores de riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos. Si se observan signos o síntomas de acontecimientos trombóticos o tromboembólicos, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y se deben adoptar las medidas de diagnóstico y terapéuticas necesarias. Ver sección 4.4.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la vía alternativa del factor VIII, **código ATC: B02BD03**. Aunque FEIBA fue desarrollado a principios de la década de los setenta y la actividad by-pass del inhibidor del factor VIII se ha demostrado tanto in vitro como in vivo, su mecanismo de acción sigue siendo tema de debate científico. FEIBA, como se ha observado con los ensayos de actividad, está compuesto de zimógenos de complejo de protrombina que son tanto procoagulantes (protrombina FVII, FIX, FX) como anticoagulantes (proteína C) en cantidades relativamente similares a la unidad arbitraria de potencia de FEIBA pero su contenido en enzima procoagulante es relativamente bajo. Así pues, FEIBA contiene las proenzimas de los factores del complejo de protrombina, pero contiene sólo cantidades muy pequeñas de sus productos de activación, siendo el FVIIa el que se encuentra en mayor cantidad. [Turecek PL and 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].

Los trabajos científicos actuales destacan la función de los componentes específicos del complejo de protrombina activada, protrombina (F II) y factor X activado (FXa) en el mecanismo de acción de FEIBA. [Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, et al. Factor Xa and Prothrombin: Mechanism of Action of FEIBA. *Vox Sang.* 77: 72-79, 1999].

FEIBA controla la hemorragia induciendo y facilitando la generación de trombina, un proceso para el cual la formación del complejo de protrombinasa es crucial. Numerosos estudios bioquímicos in vitro e in vivo han demostrado que el FXa y la protrombina desempeñan una función fundamental en la actividad de FEIBA. Se ha observado que el complejo de protrombinasa resulta ser una diana importante de FEIBA. Además de protrombina y de FXa, FEIBA contiene otras proteínas del complejo de protrombina, que también podrían facilitar la hemostasia en pacientes hemofílicos con inhibidor.

Tratamiento de pacientes con hemofilia B e inhibidor.

La experiencia en pacientes con hemofilia B e inhibidor del factor IX es limitada debido a la rareza de la enfermedad. Cinco pacientes con hemofilia B con inhibidor fueron tratados con FEIBA durante los ensayos clínicos realizados, o con tratamiento a demanda o con tratamiento profiláctico o por intervenciones quirúrgicas:

En un estudio clínico prospectivo, abierto, aleatorizado y paralelo en pacientes con hemofilia A o B con título de inhibidor constantemente elevado (090701, PROOF), se aleatorizó a 36 pacientes para recibir tratamiento profiláctico o a demanda, durante 12 meses \pm 14 días. Los 17 pacientes del grupo con

tratamiento profiláctico recibieron 85 ± 15 U/kg de FEIBA, administrado a días alternos y los 19 pacientes del grupo con tratamiento a demanda recibieron tratamiento individual, determinado por el médico. Dos pacientes con hemofilia B e inhibidor recibieron tratamiento a demanda y un paciente con hemofilia B recibió tratamiento profiláctico.

La mediana de la Tasa Anualizada de Hemorragias (TAH) para todos los tipos de episodios hemorrágicos en los pacientes del grupo con tratamiento profiláctico (mediana de la TAH = 7,9) fue inferior a la de los pacientes del grupo con tratamiento a demanda (mediana de la TAH = 28,7) lo que supone una disminución del 72,5% de la mediana de la TAH entre los grupos de tratamiento.

En otro estudio finalizado prospectivo, de vigilancia de seguridad o no intervencionista del uso perioperatorio de FEIBA (PASS-INT-003, SURF), se realizaron un total de 34 intervenciones quirúrgicas en 23 pacientes. La mayoría de los pacientes (18) padecían hemofilia A congénita con inhibidor, dos eran pacientes con hemofilia B e inhibidor y tres eran pacientes con hemofilia A adquirida con inhibidor. El tiempo de exposición a FEIBA varió entre 1 y 28 días, con una media de 9 días y una mediana de 8 días. La dosis media acumulada fue de 88.347 U y la mediana de la dosis fue de 59.000 U. En los pacientes con hemofilia B e inhibidor, la exposición más prolongada a FEIBA fue de 21 días, y la dosis máxima administrada fue de 7324 U.

También se dispone de 36 casos publicados en los que FEIBA se utilizó para el tratamiento y la prevención de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B con inhibidor del factor IX (24 pacientes con hemofilia B e inhibidor recibieron tratamiento a demanda, cuatro pacientes con hemofilia B e inhibidor recibieron tratamiento profiláctico y ocho pacientes con hemofilia B e inhibidor recibieron tratamiento por intervenciones quirúrgicas).

Además se dispone de notificaciones aisladas sobre el uso de FEIBA en el tratamiento de pacientes con inhibidores adquiridos frente a los factores X, XI y XIII.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Como el mecanismo de acción de FEIBA sigue siendo tema de debate, no se puede hacer una afirmación concluyente acerca de las propiedades farmacocinéticas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Basado en estudios de toxicidad aguda en ratones con un gen objetivo de deficiencia de factor VIII y en ratones normales y en ratas con dosis superiores a la dosis máxima diaria en humanos (> 200 U/kg), se puede concluir que los efectos adversos relacionados con FEIBA son principalmente el resultado de la hipercoagulación inducida por las propiedades farmacológicas del producto.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales son prácticamente inviables debido al desarrollo de anticuerpos de las proteínas heterólogas.

Ya que la experiencia clínica no ha dado señales de efectos carcinogénicos o mutagénicos de los concentrados de complejo coagulante antiinhibidor de plasma humano, se consideran innecesarios los estudios experimentales, especialmente en especies heterólogas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo: Cloruro de sodio
 Citrato de sodio

Disolvente: Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con el disolvente mencionado en la sección 6.6.

Al igual que con todas las preparaciones para la coagulación sanguínea, puede producirse una alteración de la eficacia y la tolerancia del medicamento al ser mezclado con otros medicamentos. Es conveniente lavar la vía venosa con una solución adecuada, p. ej., con solución salina isotónica, antes y después de la administración de FEIBA.

Los factores de coagulación derivados del plasma humano pueden ser adsorbidos por las superficies internas de algunos equipos para inyección/perfusión. Si esto ocurre, puede producirse un fallo del tratamiento. Por lo tanto, sólo se deben utilizar los equipos de plástico para perfusión autorizados.

6.3. Periodo de validez

2 años.

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 3 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C). Desde el punto de vista microbiológico, a menos que con el método de reconstitución se pueda descartar el riesgo de contaminación microbiana (condiciones asépticas controladas y validadas), el producto debe administrarse inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, las condiciones y los tiempos de conservación serán responsabilidad del usuario.

El producto reconstituido no debe refrigerarse.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El polvo se presenta en un vial de vidrio incoloro, con la superficie tratada (vidrio hidrolítico de clase II). El disolvente se presenta en un vial de vidrio incoloro, con la superficie tratada (vidrio hidrolítico de clase I). Los viales están cerrados con un tapón de goma de butilo.

FEIBA 25 U/ml está disponible en la siguiente presentación:

1 x 500 U

El envase contiene o:

- 1 vial con 500 U de FEIBA - polvo para solución para perfusión
- 1 vial con 20 ml de agua para preparaciones inyectables
- 1 jeringa desechable
- 1 aguja desechable
- 1 aguja mariposa con pinza
- 1 aguja filtro
- 1 aguja de transferencia
- 1 aguja de aireación

o

- 1 vial con 500 U de FEIBA - polvo para solución para perfusión
- 1 vial con 20 ml de agua para preparaciones inyectables
- 1 BaxJect ii Hi-Flow
- 1 jeringa desechable
- 1 aguja desechable
- 1 aguja mariposa con pinza

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

FEIBA debe reconstituirse inmediatamente antes de su administración. La solución debe utilizarse de inmediato (ya que la preparación no contiene conservantes).

Agitar suavemente hasta que todo el producto esté disuelto. Asegurar que FEIBA esté completamente disuelto; de lo contrario, pasarán menos unidades de FEIBA a través del filtro del equipo.

Después de la reconstitución, se debe inspeccionar la solución por si contiene partículas o está decolorada antes de su administración. No administrar si la solución está turbia o contiene depósitos.

Los envases abiertos no deben reutilizarse.

No utilizar el producto si su barrera estéril o su envase están dañados o muestran cualquier signo de deterioro.

Utilice únicamente el agua para preparaciones inyectables y el equipo para reconstitución incluidos en el envase. Si se utilizan otros equipos distintos a los incluidos, asegurar el uso de un filtro adecuado, con un tamaño de poro de, al menos, 149 µm.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Reconstitución del polvo para la preparación de una solución para perfusión con agujas:

1. Calentar el vial de disolvente sin abrir (agua para preparaciones inyectables) a temperatura ambiente o a un máximo de +37 °C, si es necesario.
2. Quitar los protectores del vial que contiene el polvo y del vial que contiene el disolvente (Figura A) y desinfectar los tapones de goma de ambos viales.
3. Girar para abrir el tapón protector de un extremo de la aguja de transferencia incluida, quitarlo e introducir la aguja a través del tapón de goma del vial de disolvente (Figuras B y C).
4. Retirar el tapón protector del otro extremo de la aguja de transferencia, teniendo cuidado de no tocarla.
5. Invertir el vial de disolvente e introducir el extremo libre de la aguja de transferencia a través del tapón de goma del vial de polvo (Figura D). El vacío existente en este vial aspirará el disolvente.
6. Separar los dos viales retirando la aguja de transferencia del vial de polvo (Figura E). Agitar suavemente el vial de polvo para acelerar la disolución.
7. Disuelto completamente el polvo, introducir la aguja de aireación (Figura F) y desaparecerá la espuma que pudiera haberse formado. Quitar la aguja de aireación.

Perfusión:

1. Girar para abrir un extremo del tapón protector de la aguja filtro incluida; extraer y conectar la aguja a la jeringa estéril desechable. Aspirar la solución hacia la jeringa (figura G).
2. Separar la aguja de filtro de la jeringa y administrar la solución lentamente por vía intravenosa, con el equipo de perfusión incluido (o la aguja desechable incluida).

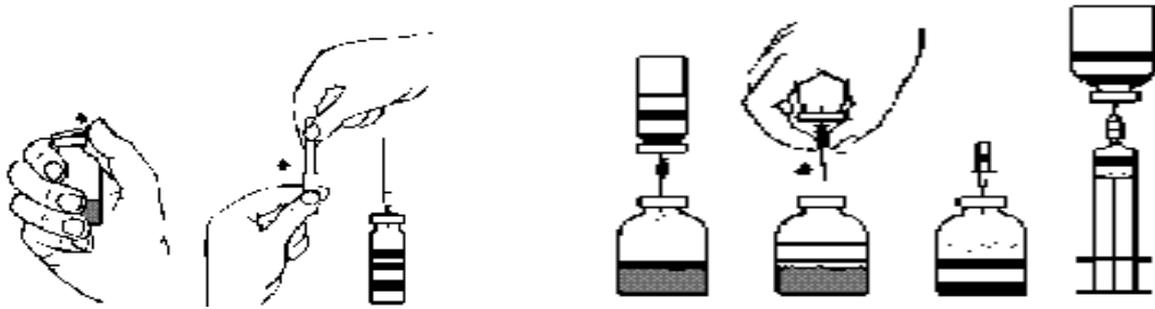


Figura A Figura B Figura C Figura D Figura E Figura F Figura G

Reconstitución del polvo para la preparación de una solución para perfusión con el equipo BAXJECT II Hi-Flow:

1. Calentar el vial de disolvente sin abrir (agua para preparaciones inyectables) a temperatura ambiente (15°C a 25 °C), por ejemplo, utilizando un baño de agua durante varios minutos (máximo 37 °C), si es necesario.
2. Quitar los tapones protectores del vial de polvo y del vial de disolvente y desinfectar los tapones de goma de ambos viales. Colocar los viales en una superficie lisa.
3. Abrir el envoltorio del equipo BaxJect ii Hi-Flow quitando la lámina protectora sin tocar el contenido del envase (Figura a). No sacar el equipo del envoltorio.
4. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico transparente a través del tapón de goma del vial de disolvente (Figura b). Sacar ahora el equipo BaxJect ii Hi-Flow de su envoltorio (Figura c). No quite el tapón protector azul del equipo BaxJect ii Hi-Flow.
5. Con el dispositivo BaxJect ii Hi-Flow unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico de color púrpura del equipo BaxJect ii Hi-Flow a través del tapón del vial de FEIBA. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de FEIBA (Figura d).
6. Agitar con suavidad, sin sacudir, todo el sistema hasta que todo el polvo se haya disuelto. Asegúrese de que FEIBA esté completamente disuelto, de otra manera el material activo puede quedar retenido en el filtro del equipo.

Figura a



Figura b



Figura c



Perfusión

- 1) Quitar el tapón protector azul del equipo BAXJECT II Hi-Flow. Conectar firmemente la jeringa al equipo BAXJECT II Hi-Flow. **NO INTRODUCIR AIRE EN LA JERINGA.** (Figura e). Se recomienda encarecidamente utilizar una jeringa Luer Lock con objeto de asegurar una conexión firme entre la jeringa y el equipo BAXJECT II Hi-Flow (girar la jeringa en el sentido de las agujas del reloj hasta que se pare cuando llegue al tope).
- 2) Invertir el sistema para que el producto disuelto se encuentre en la parte de arriba. Introducir el producto disuelto en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás **LENTAMENTE** y asegurar que la conexión firme entre el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow y la jeringa se mantiene durante todo el proceso mientras se tira del émbolo de la jeringa (Figura f).
- 3) Desconectar la jeringa.
- 4) Si se produce espuma dentro de la jeringa, esperar a que la espuma se compacte. Administrar lentamente por vía intravenosa la solución con el equipo de perfusión suministrado (o una aguja desechable).

Figura d



Figura e

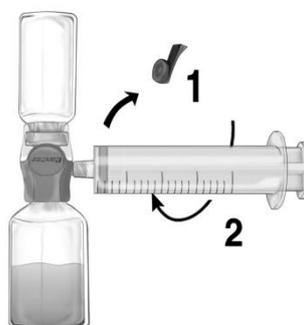
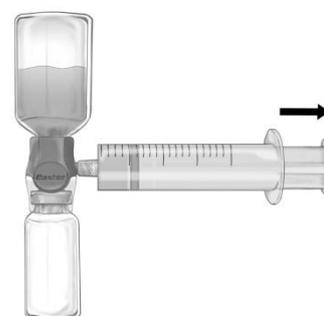


Figura f



No exceder una velocidad de perfusión de 2 U de FEIBA/kg y por minuto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena, Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2016/Marzo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020