

Notice : information de l'utilisateur

FEIBA 500 U/1000 U, poudre et solvant pour solution injectable activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que FEIBA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser FEIBA
3. Comment utiliser FEIBA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver FEIBA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que FEIBA et dans quel cas est-il utilisé ?

FEIBA appartient à la classe pharmacothérapeutique appelée activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII.

FEIBA est indiqué dans le traitement et la prévention des saignements ainsi que dans le traitement substitutif lors d'interventions chirurgicales en cas :

- d'hémophilie A avec inhibiteur du facteur VIII;
- d'hémophilie B avec inhibiteur du facteur IX.

FEIBA est aussi utilisé en combinaison avec un concentré de facteur VIII pour un traitement à long terme en vue de prévenir les hémorragies intercurrentes pendant l'induction de la tolérance immunitaire.

En cas de saignements sévères qui mettent en jeu le pronostic vital, FEIBA peut être utilisé pour le traitement des patients non hémophiles, porteurs d'inhibiteurs acquis contre le facteur VIII.

FEIBA a été utilisé dans trois cas chez des patients porteurs d'un inhibiteur du facteur von Willebrand.

Tableau 1. Recommandations pour le traitement des patients porteurs d'inhibiteurs du facteur VIII

TITRE D'INHIBITEUR (UB/ml*)	Réaction à l'administration du facteur VIII	Saignement léger à moyenne	Saignement sévère à vitale, opération
< 5	Faible répondeur	FVIII ou FEIBA	FVIII ou FEIBA
5 – 10	Fort répondeur	FEIBA	FEIBA
	Faible répondeur	FVIII ou FEIBA	FEIBA
	Fort répondeur	FEIBA	FEIBA
> 10	Faible répondeur	FEIBA	FEIBA
	Fort répondeur	FEIBA	FEIBA

* 1 unité de Bethesda (UB) est la quantité d'anticorps qui inhibe 50 % de l'activité FVIII d'un plasma frais humain normal après incubation pendant 2 heures à 37°C.

Puisque dans une dose individuelle de FEIBA sont présentes des quantités d'antigène coagulant du facteur VIII beaucoup plus réduites que dans un concentré de facteur VIII, pour le traitement des patients du type fort répondeur il est préférable d'avoir recours au FEIBA, même s'ils ont un faible titre d'inhibiteur.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser FEIBA ?

N'utilisez jamais FEIBA :

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

- *Risque d'incidents thromboemboliques*

Dans les conditions sévères suivantes, FEIBA ne devrait être administré que dans les cas où un traitement par le concentré de facteur de la coagulation correspondant risque d'échouer par exemple en cas d'un titre élevé de l'inhibiteur et un saignement qui met en jeu le pronostic vital ou en cas de risque de saignements (post-traumatique ou postopératoire) :

- si vous avez une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un trouble dans le système de coagulation.
- si vous avez des signes d'altération hépatique.
- si vous avez ou avez eu récemment une atteinte coronarienne, un infarctus cardiaque, une thrombose aiguë et/ou embolie

Les patients recevant un traitement concomitant par facteur VIIa recombinant peuvent présenter un risque accru d'incidents thromboemboliques.

Des cas de microangiopathie thrombotique ont été signalés lors d'un essai clinique sur l'émicizumab, dans lequel les patients recevaient FEIBA dans le cadre d'un protocole de traitement des saignements intercurrents.

Dans de tels cas, votre médecin décidera si FEIBA peut être utilisé.

- *En cas de réactions allergiques:*

- ☐ Vous pouvez développer une réaction anaphylactique (réaction allergique soudaine et sévère) à FEIBA. Vous devez être informé des signes précoces des réactions allergiques telles que malaises, vomissements, rash, démangeaisons générales et papules, étourdissements, oppression thoracique, chute de la pression sanguine et évanouissements.
- ☐ Si un de ces symptômes apparaît, l'injection/perfusion doit être immédiatement arrêtée et vous devez contacter votre médecin. Les réactions mineures peuvent être contrôlées par des antihistaminiques (médicaments contre les réactions d'hypersensibilité). En cas de symptômes sévères, incluant difficulté respiratoire et (quasi) évanouissements, un traitement en urgence devra être instauré immédiatement.
- ☐ Chez des patients avec une hypersensibilité supposée au produit ou à l'un des excipients, votre médecin réutilisera FEIBA seulement après sous-peser soigneusement, l'avantage attendu et le risque de réexposition en tenant compte du type d'hypersensibilité supposée du patient (allergique ou non-allergique), y compris une éventuelle thérapie corrective et/ou prophylactique ou des agents thérapeutiques alternatifs.

- *Lorsqu'une surveillance est nécessaire:*

- ☐ Ne pas dépasser 100 unités par kg de poids corporel par dose individuelle de FEIBA et 200 unités par kg de poids corporel par jour de FEIBA. Si vous recevez une dose individuelle de 100 unités de FEIBA par kg de poids corporel, votre médecin surveillera étroitement le développement d'une coagulation intravasculaire disséminée ou des signes d'une ischémie coronarienne aiguë. Lors d'une utilisation afin d'arrêter un saignement, FEIBA ne doit être administré que le temps nécessaire à atteindre l'objectif thérapeutique. Votre médecin décidera de la durée de votre traitement.

- *Ce que vous devez savoir lorsque vous prenez FEIBA:*

- Les mesures standards pour éviter les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, le dépistage des dons individuels et des regroupements de plasma pour des signes spécifiques d'infection et l'inclusion d'étapes de production efficaces pour l'inactivation/l'élimination de virus. Malgré ces précautions, lorsque des médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci est également valable pour les virus inconnus ou émergents et pour d'autres pathogènes.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que VIH, VHB et VHC, ainsi que pour les virus non enveloppés VHA.

Les mesures prises ont une valeur limitée face aux virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19.

Une infection par le parvovirus B19 peut être sérieuse pour les femmes enceintes (infection fœtale) et pour les personnes souffrant d'immunodéficience ou d'une production augmentée de globules rouges (p.ex. en cas d'anémie hémolytique).

Une vaccination appropriée doit être considérée pour les patients qui reçoivent régulièrement/de façon répétée des concentrés de facteur de la coagulation dérivés de plasma. Vaccination contre hépatite A et B est recommandée.

Comme le produit contient des isohémagglutinines, les anticorps anti-globules rouges transférés passivement peuvent entraîner des résultats trompeurs dans les tests sérologiques. L'administration répétée de doses importantes de FEIBA à intervalles rapprochés peut provoquer une hémolyse.

Chaque fois que FEIBA est administré à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit, afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot du produit.

- Si vous prenez déjà d'autres médicaments, veuillez lire également la rubrique "Utilisation d'autres médicaments".

Veuillez consulter votre médecin si l'une des mises en garde mentionnées ci-dessus est d'application pour vous, ou si elle l'a été dans le passé.

Autres médicaments et FEIBA

Veuillez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même s'il s'agit de médicaments obtenus sans ordonnance.

Cela s'applique tout particulièrement aux antifibrinolytiques (médicaments qui arrêtent la dégradation du caillot sanguin) car il n'est pas recommandé d'utiliser des antifibrinolytiques en combinaison avec FEIBA. Le risque d'événements thromboemboliques doit être envisagé lors de l'utilisation d'antifibrinolytiques systémiques, tels que l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque, durant l'utilisation de FEIBA. En conséquence, des antifibrinolytiques ne doivent pas être utilisés dans les 6 à 12h après l'administration de FEIBA.

Lors de l'utilisation concomitante de FVIIa recombinant, et selon les données in vitro et les observations cliniques disponibles, une interaction médicamenteuse peut survenir (susceptible de provoquer des événements indésirables tels qu'un incident thromboembolique).

Si le traitement par FEIBA est envisagé après que vous avez reçu de l'émicizumab, vous devez être surveillés de près par votre médecin.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

C'est particulièrement important car le risque de thrombose est plus élevé pendant la grossesse.

Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de FEIBA pendant la grossesse

La sécurité de l'emploi de FEIBA pendant l'allaitement n'a pas été établie.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Les effets de FEIBA sur la fertilité n'ont pas été établis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

FEIBA contient du sodium

Ce médicament contient 80 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser FEIBA ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre traitement doit être supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement des patients avec déficience de facteurs de coagulations.

La posologie, la fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de la sévérité de votre déficit en hémostase, de la localisation et de l'étendue de saignement ainsi que de votre état clinique. Votre médecin calculera la dose pour vous. Il le fera en fonction de vos besoins spécifiques.

Veillez à toujours utiliser FEIBA exactement comme votre médecin vous l'a appris. Si vous avez l'impression que l'effet de FEIBA est insuffisant, parlez-en à votre médecin.

Méthode et voie d'administration

FEIBA est administré dans une veine (par voie intraveineuse) après avoir préparé la solution avec le solvant fourni, soit :

- par injection par votre médecin ou infirmière, soit par vous-même ou une autre personne ayant suivi une formation appropriée;
- par perfusion par votre médecin ou infirmière.

La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient. **La préparation peut être administrée à une vitesse qui ne dépasse pas 2 unités de FEIBA par kg de poids corporel et par minute.**

Suivez attentivement les instructions données par votre médecin et suivez les instructions de la section "Instructions pour la préparation et l'administration" point par point.

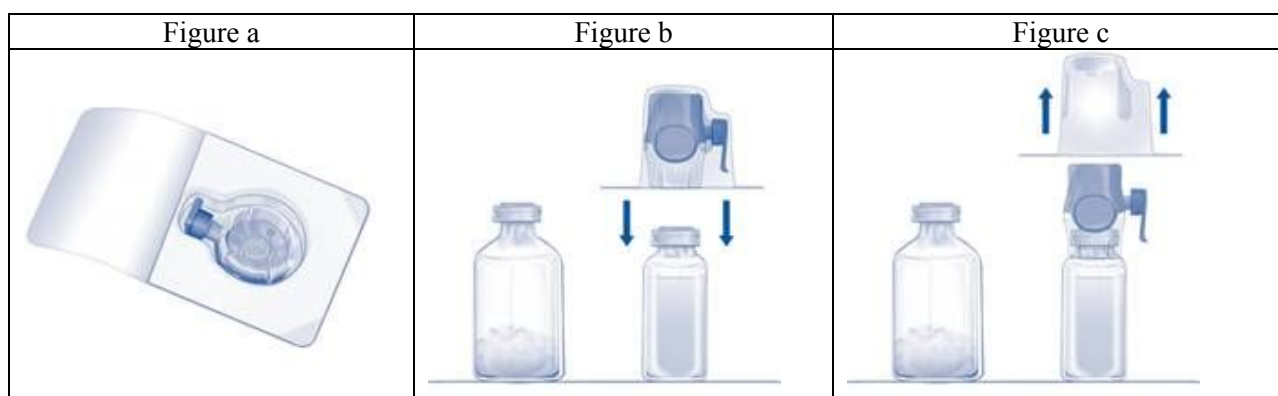
Instructions pour la préparation et l'administration

- Une technique aseptique doit être utilisée pour la préparation de la solution et l'administration comme décrit ci-dessous.
- Utiliser uniquement de l'eau stérilisée pour préparations injectables (solvant) et les dispositifs pour la préparation et l'administration de la solution qui sont fournis dans chaque conditionnement de FEIBA.
- FEIBA ne peut pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

- Agiter doucement jusqu'à ce que toute la solution soit dissoute. Bien vérifier que FEIBA est complètement dissout, sinon la substance active ne passera pas au travers du filtre.
- Après reconstitution la solution doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration avant l'administration.
- Ne pas utiliser FEIBA si la solution est trouble ou n'est pas complètement dissoute.
- Ne pas utiliser si le dispositif de transfert sans aiguille, son système de barrière stérile ou son emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.

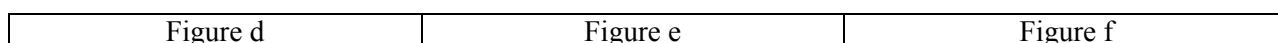
Préparation de la poudre pour solution injectable avec BAXJECT II Hi-Flow

1. Réchauffer le flacon non ouvert de solvant (eau stérilisée pour préparations injectables) à la température ambiante (entre 15°C et 25°C), en utilisant par exemple un bain-marie pendant quelques minutes (37°C au maximum) si nécessaire.
2. Retirer le capuchon de protection des flacons de FEIBA et de solvant et désinfecter les deux bouchons en caoutchouc. Disposer les flacons sur une surface plane.
3. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II Hi-Flow en retirant la feuille de protection sans toucher le contenu (figure a). Ne pas retirer le dispositif de transfert de l'emballage à ce stade..
4. Retourner l'emballage et insérer le perforateur en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant (figure b). Saisir l'emballage sur les côtés puis retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow (figure c). Ne pas retirer le capuchon bleu de protection du dispositif BAXJECT II Hi-Flow.
5. En maintenant le dispositif BAXJECT II Hi-Flow solidaire du flacon de solvant, retourner l'ensemble de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer le perforateur en plastique mauve du dispositif BAXJECT II Hi-Flow dans le bouchon du flacon de FEIBA. Le vide entraînera le solvant vers le flacon de FEIBA (figure d).
6. Agiter doucement, sans secouer jusqu'à dissolution complète de la solution. S'assurer de la dissolution complète de FEIBA, sans quoi la substance active pourrait ne pas passer au travers du filtre.



Injection/perfusion

1. Retirer le capuchon bleu de protection du dispositif BAXJECT II Hi-Flow. Bien connecter la seringue au dispositif BAXJECT II Hi-Flow. **NE PAS REMPLIR LA SERINGUE D'AIR** (figure e). Afin de garantir une bonne connexion entre la seringue et le dispositif BAXJECT II Hi-Flow, l'utilisation d'une seringue luer lock est fortement recommandée (à l'assemblage, tourner la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à atteindre la position d'arrêt).
2. Retourner le système de sorte que la solution dissoute se trouve en haut. Remplir la seringue avec la solution de FEIBA en tirant LENTEMENT le piston en arrière et en s'assurant du maintien d'une bonne connexion entre le dispositif BAXJECT II Hi-Flow et la seringue tout au long de l'aspiration (figure f).
3. Retirer la seringue.
4. En cas de formation de mousse dans la seringue, attendre la disparition de la mousse. Injecter la solution par voie intraveineuse lentement au moyen du set d'injection à ailettes joint à l'emballage (ou une aiguille à usage unique jointe à l'emballage).





Enregistrer l'administration du produit avec l'étiquette autocollante ci-jointe.

Ne pas oublier

- Ne pas utiliser FEIBA après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et l'emballage après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Ne pas utiliser FEIBA si la solution est trouble ou pas complètement dissoute.
- Utiliser immédiatement.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Fréquence de l'administration

Votre médecin vous indiquera combien de fois et à quels intervalles FEIBA doit être administré. Il le fera en fonction de l'efficacité clinique dans votre cas particulier.

Durée du traitement

Votre médecin vous informera sur la durée du traitement. Veuillez suivre ces instructions.

Si vous avez utilisé plus de FEIBA que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de FEIBA que vous n'auriez dû, le risque des effets indésirables tels que les complications thrombotiques et thromboemboliques (y compris une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un infarctus cardiaque, thrombose veineuse et embolie pulmonaire) peut être plus élevé. Veuillez noter que la dose journalière de 200 U par kg de poids corporel ne peut pas être dépassée. En cas de signes ou symptômes d'incident thrombotique et thromboembolique, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et des mesures diagnostiques et thérapeutiques spécifiques doivent être prises.

Si vous avez utilisé ou pris trop de FEIBA, prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien ou le Centre Anti-poison (070-245 245).

Si vous oubliez d'utiliser FEIBA

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Procédez immédiatement à l'administration suivante, puis continuez à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser FEIBA

Ne pas arrêter le traitement avec FEIBA sans consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il est possible que vous observiez un des effets indésirables suivants après l'administration de FEIBA. Les fréquences des effets secondaires sont classées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes selon MEDRA	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (Activation anormale de la coagulation intravasculaire)	Fréquence indéterminée
	Augmentation du titre de l'inhibiteur	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie (hypersensibilité jusqu'au choc)	Fréquence indéterminée
	Réactions d'hypersensibilité	Fréquent
Affections du système nerveux	Paresthésie (observation de chatouillements, de démangeaison ou de picotements sans la présence des excitations)	Fréquence indéterminée
	Thrombose cérébrale (formation de caillots de sang dans une veine)	Fréquence indéterminée
	Embolie cérébrale (Obstruction d'un vaisseau)	Fréquence indéterminée
	Céphalée (maux de tête)	Fréquent
	Somnolence	Fréquence indéterminée
	Vertiges	Fréquent
	Dysgueusie (anomalie du goût)	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Infarctus cardiaque	Fréquence indéterminée
	Tachycardie (un rythme cardiaque accéléré)	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Embolie (complications thromboemboliques) (Obstruction d'un vaisseau)	Fréquence indéterminée
	Hypotension (une pression sanguine trop basse)	Fréquent
	Hypertension (une pression sanguine trop élevée)	Fréquence indéterminée
	Bouffée congestive (Flushs cutanés/rougeurs)	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire (obstruction des artères pulmonaires)	Fréquence indéterminée
	Bronchospasme (spasmes des bronches)	Fréquence indéterminée
	Respiration sifflante	Fréquence indéterminée
	Toux	Fréquence indéterminée
	Dyspnée (essoufflement)	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Fréquence indéterminée
	Diarrhée	Fréquence indéterminée
	Inconfort abdominal	Fréquence indéterminée
	Nausées	Fréquence indéterminée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Oedème de Quincke (le gonflement du visage, de la langue et des lèvres)	Fréquence indéterminée
	Urticaire (éruption cutanée provoquant de fortes démangeaisons)	Fréquence indéterminée
	Prurit (démangeaisons)	Fréquence indéterminée
	Erythème (rougeur de la peau)	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection	Fréquence indéterminée
	Malaise	Fréquence indéterminée
	Sensation de chaleur	Fréquence indéterminée
	Frissons	Fréquence indéterminée
	Pyrexie (fièvre)	Fréquence indéterminée
	Douleur thoracique	Fréquence indéterminée
	Malaise thoracique	Fréquence indéterminée
Investigations	Résultat d'anticorps de surface de l'hépatite B positif	Fréquent
	Augmentation du taux des D-dimères (produit de dégradation spécifique de la fibrine)	Fréquence indéterminée

Une injection intraveineuse rapide ou une perfusion (dépassant 2 U par kg de poids corporel et par minute) peut causer des douleurs poignantes et des engourdissements de la face et des extrémités aussi bien qu'une chute de pression sanguine.

En cas d'apparition des réactions allergiques ou anaphylactiques, arrêtez immédiatement l'injection/perfusion et contactez votre médecin.

Des incidents thromboemboliques peuvent se produire très rarement après l'administration de doses plus élevées que la dose maximum journalière recommandée, après administration prolongée ou chez les patients qui sont à risques de complications thromboemboliques.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver FEIBA

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou présente des dépôts.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Conservation après préparation

Ce produit est à usage unique seulement. Une fois que la poudre est complètement dissoute, utilisez le produit immédiatement. La solution ne doit pas être conservée au réfrigérateur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient FEIBA

Poudre:

- La substance active est l'activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII de 500 U/1000 U. Chaque ml de solution préparée contient 25 U (conditionnement de 500 U) ou 50 U (conditionnement de 1000 U) d'activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium* et le citrate de sodium.2H₂O.

* Voir aussi à "*FEIBA contient du sodium*" (sous la rubrique 2 "*Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser FEIBA*").

Solvant:

- Eau stérilisée pour préparations injectables.

Aspect de FEIBA et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de poudre contient 500 U/1000 U d'activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII. Après dissolution de la poudre avec 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, chaque flacon contient nominalelement 25 U/ml (conditionnement de 500 U) et 50 U/ml (conditionnement de 1000 U) d'activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII.

FEIBA contient aussi les facteurs II, IX et X, principalement sous forme non activée, ainsi que le facteur VII activé; l'antigène coagulant du facteur VIII (FVIII C:Ag) est présent à une concentration jusqu'à 0,1 U par 1 unité FEIBA. Les facteurs du système kallikréine-kinine sont présents tout au plus seulement en traces. La poudre et le solvant sont conditionnés en flacons en verre. Les flacons sont scellés avec des bouchons en caoutchouc.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Chaque conditionnement de FEIBA contient:

- 1 flacon fermé par un bouchon en caoutchouc contenant FEIBA 500 U/1000 U (flacon de poudre pour solution pour administration intraveineuse);
- 1 flacon fermé par un bouchon en caoutchouc contenant 20 ml de l'eau stérilisée pour préparations injectables (flacon de solvant);
- 1 BAXJECT II Hi-Flow, un dispositif de transfert sans aiguille visant à mélanger et transférer les médicaments contenus de deux flacons dans une seringue;
- 1 seringue à usage unique;
- 1 aiguille à usage unique;
- 1 aiguille à ailettes avec régulateur de débit (set d'injection à ailettes).

Informations complémentaires au sujet du dispositif BAXJECT II Hi-Flow

- Stérilisé par irradiation gamma.
- A usage unique.
- Le dispositif ne contient pas de latex.



Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.



Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, 1221 Vienne, Autriche

Fabricant

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, 1221 Vienne, Autriche

Numéros de l'autorisation de mise sur le marché

FEIBA 500 U, poudre et solvant pour solution injectable: BE124232.

FEIBA 1000 U, poudre et solvant pour solution injectable: BE124241.

Statut légal de délivrance

Sur prescription médicale.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Takeda Belgium, L. Da Vincilaan 7, 1930 Zaventem.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 09/2024

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Le traitement doit être initié et contrôlé par un médecin spécialisé dans le traitement d'hémophilie.

Posologie

La posologie ainsi que la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit en hémostase, de la localisation et de l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être orientées par l'efficacité clinique pour chaque cas particulier.

En règle générale, on recommande une dose entre 50 à 100 unités de FEIBA par kg de poids corporel. Cependant, on ne dépassera pas une dose de 100 U/kg de poids corporel et une dose journalière maximale de 200 unités par kg de poids corporel, sauf si la gravité des saignements justifie l'utilisation de doses plus importantes. Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Pour prévenir les épisodes hémorragiques dans le cadre de la prophylaxie, administrer 85 ± 15 unités par kg de poids corporel (70 à 100 unités par kg de poids corporel) tous les deux jours (3 à 4 fois par semaine). Adapter la dose en fonction de la réponse clinique du patient.

La posologie est indépendante du taux d'inhibiteurs du patient. Comme le succès du traitement avec FEIBA peut varier d'un patient à l'autre, les posologies recommandées sont données à titre indicatif et ne représentent que des directives générales.

Population pédiatrique

L'expérience chez les enfants de moins de six ans est limitée; le schéma posologique comme chez les adultes devrait être adapté selon la condition clinique de l'enfant.

1. Hémorragies

Indications thérapeutiques	Dose (U/kg)	Fréquence des doses (heures)
Hémorragies articulaires, musculaires et des tissus mous Hémorragies légères à moyennes	50 à 75U/kg Poursuivre le traitement jusqu'à l'apparition d'une amélioration clinique nette se traduisant par une réduction de l'œdème, une diminution de la douleur ou de la mobilisation de l'articulation.	Toutes les 12 heures
Hémorragie musculaire ou des tissus mous Hémorragie grave	100U/kg	Toutes les 12 heures
Hémorragies des muqueuses	50U/kg sous surveillance suivie du patient (inspection de l'endroit du saignement, déterminations répétées de l'hématocrite). Le cas échéant, la dose peut être augmentée à 100U/kg	Toutes les 6 heures. Ne pas dépasser la dose maximale journalière autorisée de 200U/kg.
Autres hémorragies sévères, telles que celles du système nerveux central (SNC)	100U/kg	Toutes les 12 heures Dans des cas particuliers, une réduction des délais d'administration à 6 heures peut s'avérer nécessaire, jusqu'à l'apparition d'une amélioration clinique – toujours en tenant compte de la dose journalière maximale.

2. Interventions chirurgicales

Lors d'interventions chirurgicales on recommande l'administration de 50 à 100 unités de FEIBA par kg de poids corporel toutes les 6 heures.

3. Traitement préventif

	FVIII	FEIBA	INTERVALLES D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT
Phase 1	75 – 100 U/kg	40 – 60 U/kg	2 fois par jour	jusqu'à diminution du taux d'inhibiteur du FVIII à environ 1,0 UB/ml* (0,5 anciennes U Oxford/ml)**
Phase 2	75 – 100 U/kg	---	2 fois par jour	jusqu'à ce qu'aucun inhibiteur ne puisse être mis en évidence
Phase 3	75 – 100 U/kg	---	1 à 2 fois par jour	jusqu'à une valeur normale de demi-vie et de <i>récupération in vivo</i>

- * KASPER C., EWING N.P., *Experience with the bethesda assay and other methods of inhibitor detection*, in MARIANI G., RUSSO M.A., MANDELLI F. (eds): *Activated Prothrombin Complex Concentrates*, Praeger, New York 1982, pp. 17-30.
- ** BRACKMANN H.H.: *The treatment of inhibitors against factor VIII by continuous treatment of factor VIII and activated prothrombin complex concentrates*, in MARIANI G., RUSSO M.A., MANDELLI F. (eds): *Activated Prothrombin Concentrates*, Praeger, New York 1982, pp. 194, 205.

Surveillance

Vu la complexité du mécanisme d'action, aucune surveillance directe des ingrédients actifs n'est disponible. Les tests de coagulation, tels que le temps de coagulation du sang total (WBCT), et le temps de céphaline activée (APTT) ne montrent en général qu'un léger raccourcissement. Ils ne sont, le plus souvent, pas corrélés avec les résultats cliniques, et ne peuvent par conséquent être utilisés que de façon limitée pour la surveillance du traitement. Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Les tests hémostatiques globaux tels que le thromboélastogramme (TEG) ou le test de génération de thrombine (TGA) peuvent représenter des outils utiles pour surveiller et optimiser le traitement.

En cas d'une réponse insuffisante au traitement avec le produit, il est recommandé d'effectuer un comptage du nombre de plaquettes car un nombre suffisant de plaquettes intactes et fonctionnelles est considéré nécessaire pour l'efficacité du produit.

Mode d'administration

Dissoudre la préparation comme indiqué à la rubrique 6.6. et injecter ou perfuser la solution par voie intraveineuse lente. Il est recommandé de ne pas administrer plus de 2 unités de FEIBA par kg de poids corporel et par minute.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

MISES EN GARDE

Incidents thromboemboliques

Des incidents thromboemboliques, y compris la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (AVC) ont eu lieu pendant le traitement avec le FEIBA.

Beaucoup de ces incidents apparaissent à des doses supérieures à 200 U/kg/jour ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque (notamment une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une athérosclérose au stade avancé, une lésion par écrasement, une septicémie) pour des incidents thromboemboliques. Les patients recevant un traitement concomitant par facteur VIIa recombinant peuvent présenter un risque accru d'incidents thromboemboliques. La présence éventuelle de tels facteurs de ou d'autres facteurs de risque d'incidents thromboemboliques doit toujours être prise en considération chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise indépendamment de l'âge.

Dans les situations suivantes, FEIBA ne devrait être administré que dans les cas où un traitement par le concentré de facteur de la coagulation correspondant risque d'échouer par exemple en cas d'un titre élevé de l'inhibiteur et un saignement qui met en jeu le pronostic vital ou en cas de risque de saignements (post-traumatique ou postopératoire).

- la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) : Résultats sérologiques et/ou symptômes cliniques.
- Hépatopathie : En raison de la clairance retardée des facteurs de la coagulation activés, le risque de développement de CIVD chez des patients présentant une insuffisance hépatique est accru.
- Cardiopathies coronariennes, thrombose aiguë et/ou embolie

Des cas de MAT ont été signalés lors d'un essai clinique sur l'émicizumab, dans lequel les patients recevaient FEIBA dans le cadre d'un protocole de traitement des saignements intercurrents. La sécurité et l'efficacité de FEIBA dans le traitement des saignements intercurrents chez les patients recevant de l'émicizumab n'ont pas été établies. Les bénéfices et les risques doivent être pris en considération si FEIBA doit être utilisé chez un patient recevant un traitement prophylactique par émicizumab.

Si l'on considère qu'un traitement par FEIBA doit être administré à des patients recevant de l'émicizumab, ceux-ci devront être surveillés de près par leur médecin.

Aucun cas de microangiopathie thrombotique (MAT) n'a été signalé dans les études cliniques portant sur FEIBA.

Hypersensibilité de type allergique

Comme avec tout produit intraveineux de protéine, des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent apparaître à l'administration de FEIBA y compris urticaire, oedème de Quincke, événements gastro-intestinaux, bronchospasme et, hypotension ; ces réactions peuvent être sévères et générales (p.ex. anaphylaxie avec urticaire et oedème de Quincke, bronchospasme et choc circulatoire). D'autres réactions liées à la perfusion y compris des frissons, pyrexie et hypertension ont également été rapportées. Les réactions mineures peuvent être contrôlées par des antihistaminiques.

Aux premiers signes ou symptômes d'une réaction à la perfusion/réaction d'hypersensibilité, il faut interrompre l'administration de FEIBA et instaurer les soins médicaux appropriés.

Lorsqu'une réexposition de patients avec une hypersensibilité supposée ou connue au FEIBA ou à l'un des excipients est prise en considération, l'avantage attendu et le risque de réexposition doivent être soigneusement sous-pesés en tenant compte du type d'hypersensibilité supposée du patient (allergique ou non-allergique), y compris une éventuelle thérapie corrective et/ou prophylactique ou des agents thérapeutiques alternatifs.

Surveillance de la thérapie

Ne pas dépasser 100 unités par kg de poids corporel par dose individuelle de FEIBA et 200 unités par kg de poids corporel par jour de FEIBA. Surveiller les patients qui ont reçu FEIBA, pour le développement d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou des signes d'une ischémie coronarienne aiguë et signes ou symptômes d'autres incidents thromboemboliques. Lors d'une utilisation en vue d'arrêter un saignement, FEIBA ne doit être administré que le temps nécessaire à atteindre l'objectif thérapeutique.

En cas de changements cliniques significatifs de la pression sanguine, la fréquence du pouls, détresses respiratoires, douleurs thoraciques et toux, interrompre immédiatement la perfusion de FEIBA et procéder aux mesures diagnostiques et thérapeutiques correspondantes. Les paramètres biologiques d'une CIVD sont une diminution de la valeur du fibrinogène, diminution du nombre de plaquettes et/ou la présence de produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène.

Inhibiteurs acquis

Les patients non hémophiles porteurs d'inhibiteurs acquis contre les facteurs de la coagulation, peuvent avoir une tendance hémorragique et un risque accru de thrombose en même temps.

Tests sérologiques et efficacité clinique

Les contrôles *in vitro* de l'efficacité de FEIBA, tels qu'APTT, temps de coagulation du sang total (WBCT) et du thrombo-élastogramme (TEG), ne sont pas obligatoirement en corrélation avec l'efficacité clinique de FEIBA. Pour cette raison, et pour éviter l'induction d'une CIVD par surdosage, ne jamais tenter d'obtenir une normalisation de ces tests par une augmentation de la posologie de FEIBA.

Signification de la numération des plaquettes

Devant une réponse inadéquate du traitement par FEIBA, il est indiqué de procéder à une numération des plaquettes, car il est probable que l'efficacité de FEIBA nécessite un nombre suffisant de plaquettes à fonction intacte.

Mesures standards pour éviter la transmission d'agents infectieux

Les mesures standards pour éviter les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, le dépistage des dons individuels et des regroupements de plasma pour des signes spécifiques d'infection et l'inclusion d'étapes de production efficaces pour l'inactivation/l'élimination de virus. Malgré ces précautions, lorsque des médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci est également valable pour les virus inconnus ou émergents et pour d'autres pathogènes.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que VIH, VHB et VHC, ainsi que pour les virus non enveloppés VHA. Les mesures prises peuvent avoir une valeur limitée contre les virus non enveloppés tel que le parvovirus B19. Une infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et pour les personnes présentant une immunodéficience ou une érythroïtose accrue (par exemple l'anémie hémolytique).

Une vaccination appropriée doit être considérée pour les patients qui reçoivent régulièrement/de façon répétée des concentrés de facteur de la coagulation dérivés de plasma, y compris le FEIBA. Vaccination contre hépatite A et B est recommandée.

PRECAUTIONS

Réponse discordante à des agents bypassants

Vu les facteurs spécifiques de chaque patient, la réaction à un agent bypassant peut varier et, dans une situation hémorragique donnée, les patients rencontrant une réaction insuffisante à un agent peuvent réagir à un autre agent. En cas de réaction insuffisante à un agent bypassant, l'utilisation d'un autre agent doit être prise en considération.

Réponses anamnestiques

L'administration de FEIBA à des patients porteurs d'inhibiteurs peut entraîner une augmentation « anamnestique » initiale du titre d'inhibiteurs. Si FEIBA continue à être administré, le titre d'inhibiteurs devrait diminuer avec le temps. Des données cliniques et publiées suggèrent que l'efficacité de FEIBA n'est pas réduite.

Interférence avec les examens de laboratoire

Après administration de FEIBA, l'élévation transitoire d'anticorps de surface de l'hépatite B par transfert passif peut mener à une interprétation erronée de résultats positifs de tests sérologiques.

FEIBA contient des isohémagglutinines du groupe sanguin (anti-A et anti-B). La transmission passive d'anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires, p. ex. A, B, D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche des anticorps anti-globules rouges, par exemple le test à l'antiglobuline (test de Coombs). L'administration répétée de doses importantes de FEIBA à intervalles rapprochés peut provoquer une hémolyse.

Population pédiatrique

Des rapports de cas et des données limitées d'études cliniques suggèrent que FEIBA peut être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans.

La présence éventuelle de facteurs de risque d'incidents thromboemboliques doit toujours être prise en considération chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise indépendamment de l'âge (Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Usage prophylactique

Il y a peu de données cliniques disponibles relatives à l'usage de FEIBA dans la prophylaxie des hémorragies chez des patients hémophiles.

Sodium

Ce médicament contient environ 80 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Notice : information de l'utilisateur

FEIBA 500 U/1000 U, poudre et solvant pour solution injectable activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que FEIBA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser FEIBA
3. Comment utiliser FEIBA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver FEIBA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que FEIBA et dans quel cas est-il utilisé ?

FEIBA appartient à la classe pharmacothérapeutique appelée activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII.

FEIBA est indiqué dans le traitement et la prévention des saignements ainsi que dans le traitement substitutif lors d'interventions chirurgicales en cas :

- d'hémophilie A avec inhibiteur du facteur VIII;
- d'hémophilie B avec inhibiteur du facteur IX.

FEIBA est aussi utilisé en combinaison avec un concentré de facteur VIII pour un traitement à long terme en vue de prévenir les hémorragies intercurrentes pendant l'induction de la tolérance immunitaire.

En cas de saignements sévères qui mettent en jeu le pronostic vital, FEIBA peut être utilisé pour le traitement des patients non hémophiles, porteurs d'inhibiteurs acquis contre le facteur VIII.

FEIBA a été utilisé dans trois cas chez des patients porteurs d'un inhibiteur du facteur von Willebrand.

Tableau 1. Recommandations pour le traitement des patients porteurs d'inhibiteurs du facteur VIII

TITRE D'INHIBITEUR (UB/ml*)	Réaction à l'administration du facteur VIII	Saignement léger à moyenne	Saignement sévère à vitale, opération
< 5	Faible répondeur	FVIII ou FEIBA	FVIII ou FEIBA
5 – 10	Fort répondeur	FEIBA	FEIBA
	Faible répondeur	FVIII ou FEIBA	FEIBA
	Fort répondeur	FEIBA	FEIBA
> 10	Faible répondeur	FEIBA	FEIBA
	Fort répondeur	FEIBA	FEIBA

* 1 unité de Bethesda (UB) est la quantité d'anticorps qui inhibe 50 % de l'activité FVIII d'un plasma frais humain normal après incubation pendant 2 heures à 37°C.

Puisque dans une dose individuelle de FEIBA sont présentes des quantités d'antigène coagulant du facteur VIII beaucoup plus réduites que dans un concentré de facteur VIII, pour le traitement des patients du type fort répondeur il est préférable d'avoir recours au FEIBA, même s'ils ont un faible titre d'inhibiteur.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser FEIBA ?

N'utilisez jamais FEIBA :

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

- *Risque d'incidents thromboemboliques*

Dans les conditions sévères suivantes, FEIBA ne devrait être administré que dans les cas où un traitement par le concentré de facteur de la coagulation correspondant risque d'échouer par exemple en cas d'un titre élevé de l'inhibiteur et un saignement qui met en jeu le pronostic vital ou en cas de risque de saignements (post-traumatique ou postopératoire) :

- si vous avez une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un trouble dans le système de coagulation.
- si vous avez des signes d'altération hépatique.
- si vous avez ou avez eu récemment une atteinte coronarienne, un infarctus cardiaque, une thrombose aiguë et/ou embolie

Les patients recevant un traitement concomitant par facteur VIIa recombinant peuvent présenter un risque accru d'incidents thromboemboliques.

Des cas de microangiopathie thrombotique ont été signalés lors d'un essai clinique sur l'émicizumab, dans lequel les patients recevaient FEIBA dans le cadre d'un protocole de traitement des saignements intercurrents.

Dans de tels cas, votre médecin décidera si FEIBA peut être utilisé.

- *En cas de réactions allergiques:*

- ☐ Vous pouvez développer une réaction anaphylactique (réaction allergique soudaine et sévère) à FEIBA. Vous devez être informé des signes précoces des réactions allergiques telles que malaises, vomissements, rash, démangeaisons générales et papules, étourdissements, oppression thoracique, chute de la pression sanguine et évanouissements.
- ☐ Si un de ces symptômes apparaît, l'injection/perfusion doit être immédiatement arrêtée et vous devez contacter votre médecin. Les réactions mineures peuvent être contrôlées par des antihistaminiques (médicaments contre les réactions d'hypersensibilité). En cas de symptômes sévères, incluant difficulté respiratoire et (quasi) évanouissements, un traitement en urgence devra être instauré immédiatement.
- ☐ Chez des patients avec une hypersensibilité supposée au produit ou à l'un des excipients, votre médecin réutilisera FEIBA seulement après sous-peser soigneusement, l'avantage attendu et le risque de réexposition en tenant compte du type d'hypersensibilité supposée du patient (allergique ou non-allergique), y compris une éventuelle thérapie corrective et/ou prophylactique ou des agents thérapeutiques alternatifs.

- *Lorsqu'une surveillance est nécessaire:*

- ☐ Ne pas dépasser 100 unités par kg de poids corporel par dose individuelle de FEIBA et 200 unités par kg de poids corporel par jour de FEIBA. Si vous recevez une dose individuelle de 100 unités de FEIBA par kg de poids corporel, votre médecin surveillera étroitement le développement d'une coagulation intravasculaire disséminée ou des signes d'une ischémie coronarienne aiguë. Lors d'une utilisation afin d'arrêter un saignement, FEIBA ne doit être administré que le temps nécessaire à atteindre l'objectif thérapeutique. Votre médecin décidera de la durée de votre traitement.

- *Ce que vous devez savoir lorsque vous prenez FEIBA:*

- ☐ Les mesures standards pour éviter les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, le dépistage des dons individuels et des regroupements de plasma pour des signes spécifiques d'infection

et l'inclusion d'étapes de production efficaces pour l'inactivation/l'élimination de virus. Malgré ces précautions, lorsque des médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci est également valable pour les virus inconnus ou émergents et pour d'autres pathogènes.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que VIH, VHB et VHC, ainsi que pour les virus non enveloppés VHA.

Les mesures prises ont une valeur limitée face aux virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19.

Une infection par le parvovirus B19 peut être sérieuse pour les femmes enceintes (infection fœtale) et pour les personnes souffrant d'immunodéficience ou d'une production augmentée de globules rouges (p.ex. en cas d'anémie hémolytique).

Une vaccination appropriée doit être considérée pour les patients qui reçoivent régulièrement/de façon répétée des concentrés de facteur de la coagulation dérivés de plasma. Vaccination contre hépatite A et B est recommandée.

Comme le produit contient des isohéماغglutinines, les anticorps anti-globules rouges transférés passivement peuvent entraîner des résultats trompeurs dans les tests sérologiques. L'administration répétée de doses importantes de FEIBA à intervalles rapprochés peut provoquer une hémolyse.

Chaque fois que FEIBA est administré à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit, afin de conserver un lien entre le patient et le numéro de lot du produit.

- Si vous prenez déjà d'autres médicaments, veuillez lire également la rubrique "Utilisation d'autres médicaments".

Veuillez consulter votre médecin si l'une des mises en garde mentionnées ci-dessus est d'application pour vous, ou si elle l'a été dans le passé.

Autres médicaments et FEIBA

Veuillez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même s'il s'agit de médicaments obtenus sans ordonnance.

Cela s'applique tout particulièrement aux antifibrinolytiques (médicaments qui arrêtent la dégradation du caillot sanguin) car il n'est pas recommandé d'utiliser des antifibrinolytiques en combinaison avec FEIBA. Le risque d'événements thromboemboliques doit être envisagé lors de l'utilisation d'antifibrinolytiques systémiques, tels que l'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque, durant l'utilisation de FEIBA. En conséquence, des antifibrinolytiques ne doivent pas être utilisés dans les 6 à 12h après l'administration de FEIBA.

Lors de l'utilisation concomitante de FVIIa recombinant, et selon les données in vitro et les observations cliniques disponibles, une interaction médicamenteuse peut survenir (susceptible de provoquer des événements indésirables tels qu'un incident thromboembolique).

Si le traitement par FEIBA est envisagé après que vous avez reçu de l'émicizumab, vous devez être surveillés de près par votre médecin.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

C'est particulièrement important car le risque de thrombose est plus élevé pendant la grossesse.

Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de FEIBA pendant la grossesse.

La sécurité de l'emploi de FEIBA pendant l'allaitement n'a pas été établie.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Les effets de FEIBA sur la fertilité n'ont pas été établis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

FEIBA contient du sodium

Ce médicament contient 80 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser FEIBA ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre traitement doit être supervisé par un médecin spécialisé dans le traitement des patients avec déficience de facteurs de coagulations.

La posologie, la fréquence d'administration et la durée du traitement dépendent de la sévérité de votre déficit en hémostasie, de la localisation et de l'étendue de saignement ainsi que de votre état clinique. Votre médecin calculera la dose pour vous. Il le fera en fonction de vos besoins spécifiques.

Veillez à toujours utiliser FEIBA exactement comme votre médecin vous l'a appris. Si vous avez l'impression que l'effet de FEIBA est insuffisant, parlez-en à votre médecin.

Méthode et voie d'administration

FEIBA est administré dans une veine (par voie intraveineuse) après avoir préparé la solution avec le solvant fourni, soit :

- par injection par votre médecin ou infirmière, soit par vous-même ou une autre personne ayant suivi une formation appropriée;
- par perfusion par votre médecin ou infirmière.

La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient. **La préparation peut être administrée à une vitesse qui ne dépasse pas 2 unités de FEIBA par kg de poids corporel et par minute.**

Suivez attentivement les instructions données par votre médecin et suivez les instructions de la section "Instructions pour la préparation et l'administration" point par point.

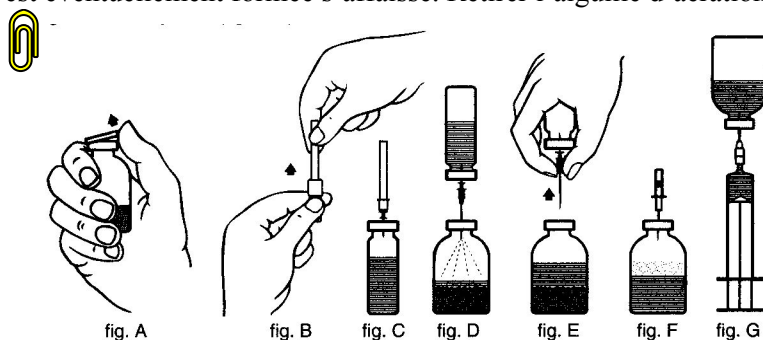
Instructions pour la préparation et l'administration

- Une technique aseptique doit être utilisée pour la préparation de la solution et l'administration comme décrit ci-dessous.
- Utiliser uniquement de l'eau stérilisée pour préparations injectables (solvant) et les dispositifs pour la préparation et l'administration de la solution qui sont fournis dans chaque conditionnement de FEIBA.
- FEIBA ne peut pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.
- Agiter doucement jusqu'à ce que toute la solution soit dissoute. Bien vérifier que FEIBA est complètement dissout, sinon la substance active ne passera pas au travers du filtre.
- Après reconstitution la solution doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration avant l'administration.
- Ne pas utiliser FEIBA si la solution est trouble ou n'est pas complètement dissoute.

- Ne pas utiliser si l'aiguille de transfert, son système de barrière stérile ou son emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.

Préparation de la poudre pour solution injectable avec l'aiguille de transfert

1. Réchauffer le flacon non ouvert de solvant (eau stérilisée pour préparations injectables) à la température ambiante (entre 15°C et 25°C), en utilisant par exemple un bain-marie pendant quelques minutes (37°C au maximum) si nécessaire.
2. Retirer le capuchon de protection des flacons de poudre et de solvant (figure A) et désinfecter les deux bouchons en caoutchouc.
3. L'aiguille de transfert est jointe à l'emballage (la double aiguille est protégée par deux capuchons en matière synthétique scellés par un point de soudure). Rompre le point de soudure par un mouvement rotatif (figure B) et retirer un des capuchons. Enfoncer l'aiguille libérée dans le flacon de solvant (figure C).
4. Enlever l'autre capuchon de l'aiguille de transfert sans toucher l'extrémité libre de l'aiguille.
5. Renverser le flacon de solvant et enfoncer l'aiguille jusqu'à la moitié de sa longueur dans le bouchon en caoutchouc du flacon de poudre (figure D). Le vide existant dans le flacon de poudre aspire le solvant.
6. Retirer ensemble l'aiguille et le flacon de solvant du flacon de poudre (figure E). Accélérer la préparation en agitant légèrement le flacon de poudre.
7. Après la dissolution complète de la poudre, enfoncer l'aiguille d'aération jointe à l'emballage. La mousse qui s'est éventuellement formée s'affaisse. Retirer l'aiguille d'aération (figure F).



Injection/perfusion

1. Enlever par un mouvement rotatoire le capuchon de l'aiguille à filtre jointe à l'emballage. Adapter l'aiguille à la seringue à usage unique. Aspirer la solution (figure G).
2. Retirer l'aiguille à filtre de la seringue et injecter la solution par voie intraveineuse lentement au moyen du set d'injection à ailettes joint à l'emballage (ou l'aiguille à usage unique jointe à l'emballage).

Si un autre dispositif est utilisé que ceux fournis avec FEIBA, assurez-vous que le filtre utilisé a une dimension de pore d'au moins 149 µm.

Enregistrer l'administration du produit avec l'étiquette autocollante ci-jointe.

Ne pas oublier

- Ne pas utiliser FEIBA après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et l'emballage après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Ne pas utiliser FEIBA si la solution est trouble ou pas complètement dissoute.
- Utiliser immédiatement.
- Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Fréquence de l'administration

Votre médecin vous indiquera combien de fois et à quels intervalles FEIBA doit être administré. Il le fera en fonction de l'efficacité clinique dans votre cas particulier.

Durée du traitement

Votre médecin vous informera sur la durée du traitement. Veuillez suivre ces instructions.

Si vous avez utilisé plus de FEIBA que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de FEIBA que vous n'auriez dû, le risque des effets indésirables tels que les complications thrombotiques et thromboemboliques (y compris une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un infarctus cardiaque, thrombose veineuse et embolie pulmonaire) peut être plus élevé. Veuillez noter que la dose journalière de 200 U par kg de poids corporel ne peut pas être dépassée. En cas de signes ou symptômes d'incident thrombotique et thromboembolique, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et des mesures diagnostiques et thérapeutiques spécifiques doivent être prises.

Si vous avez utilisé ou pris trop de FEIBA, prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien ou le Centre Anti-poison (070-245 245).

Si vous oubliez d'utiliser FEIBA

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Procédez immédiatement à l'administration suivante, puis continuez à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser FEIBA

Ne pas arrêter le traitement avec FEIBA sans consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il est possible que vous observiez un des effets indésirables suivants après l'administration de FEIBA. Les fréquences des effets secondaires sont classées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes selon MEDRA	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (Activation anormale de la coagulation intravasculaire)	Fréquence indéterminée
	Augmentation du titre de l'inhibiteur	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie (hypersensibilité jusqu'au choc)	Fréquence indéterminée
	Réactions d'hypersensibilité	Fréquent
Affections du système nerveux	Paresthésie (observation de chatouillements, de démangeaison ou de picotements sans la présence des excitations)	Fréquence indéterminée
	Thrombose cérébrale (formation de caillots de sang dans une veine)	Fréquence indéterminée
	Embolie cérébrale (Obstruction d'un vaisseau)	Fréquence indéterminée

	Céphalée (maux de tête)	Fréquent
	Somnolence	Fréquence indéterminée
	Vertiges	Fréquent
	Dysgueusie (anomalie du goût)	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Infarctus cardiaque	Fréquence indéterminée
	Tachycardie (un rythme cardiaque accéléré)	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Embolie (complications thromboemboliques) (Obstruction d'un vaisseau)	Fréquence indéterminée
	Hypotension (une pression sanguine trop basse)	Fréquent
	Hypertension (une pression sanguine trop élevée)	Fréquence indéterminée
	Bouffée congestive (Flushs cutanés/rougeurs)	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire (obstruction des artères pulmonaires)	Fréquence indéterminée
	Bronchospasme (spasmes des bronches)	Fréquence indéterminée
	Respiration sifflante	Fréquence indéterminée
	Toux	Fréquence indéterminée
	Dyspnée (essoufflement)	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Fréquence indéterminée
	Diarrhée	Fréquence indéterminée
	Inconfort abdominal	Fréquence indéterminée
	Nausées	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Oedème de Quincke (le gonflement du visage, de la langue et des lèvres)	Fréquence indéterminée
	Urticaire (éruption cutanée provoquant de fortes démangeaisons)	Fréquence indéterminée
	Prurit (démangeaisons)	Fréquence indéterminée
	Erythème (rougeur de la peau)	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection	Fréquence indéterminée
	Malaise	Fréquence indéterminée
	Sensation de chaleur	Fréquence indéterminée
	Frissons	Fréquence indéterminée
	Pyrexie (fièvre)	Fréquence indéterminée
	Douleur thoracique	Fréquence indéterminée
	Malaise thoracique	Fréquence indéterminée
Investigations	Résultat d'anticorps de surface de l'hépatite B positif	Fréquent
	Augmentation du taux des D-dimères (produit de dégradation spécifique de la fibrine)	Fréquence indéterminée

Une injection intraveineuse rapide ou une perfusion (dépassant 2 U par kg de poids corporel et par minute) peut causer des douleurs poignantes et des engourdissements de la face et des extrémités aussi bien qu'une chute de pression sanguine.

En cas d'apparition des réactions allergiques ou anaphylactiques, arrêtez immédiatement l'injection/perfusion et contactez votre médecin.

Des incidents thromboemboliques peuvent se produire très rarement après l'administration de doses plus élevées que la dose maximum journalière recommandée, après administration prolongée ou chez les patients qui sont à risques de complications thromboemboliques.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver FEIBA

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble ou présente des dépôts.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Conservation après préparation

Ce produit est à usage unique seulement. Une fois que la poudre est complètement dissoute, utilisez le produit immédiatement. La solution ne doit pas être conservée au réfrigérateur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient FEIBA

Poudre:

- La substance active est l'activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII de 500 U/1000 U. Chaque ml de solution préparée contient 25 U (conditionnement de 500 U) ou 50 U (conditionnement de 1000 U) d'activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium* et le citrate de sodium.2H₂O.

* Voir aussi à "FEIBA contient du sodium" (sous la rubrique 2 "Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser FEIBA").

Solvant:

- Eau stérilisée pour préparations injectables.

Aspect de FEIBA et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de poudre contient 500 U/1000 U d'activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII. Après dissolution de la poudre avec 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables, chaque flacon contient nominalelement 25 U/ml (conditionnement de 500 U) et 50 U/ml (conditionnement de 1000 U) d'activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII.

FEIBA contient aussi les facteurs II, IX et X, principalement sous forme non activée, ainsi que le facteur VII activé; l'antigène coagulant du facteur VIII (FVIII C:Ag) est présent à une concentration jusqu'à 0,1 U par 1 unité FEIBA. Les facteurs du système kallikréine-kinine sont présents tout au plus seulement en traces. La poudre et le solvant sont conditionnés en flacons en verre. Les flacons sont scellés avec des bouchons en caoutchouc.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Chaque conditionnement de FEIBA contient:

- 1 flacon fermé par un bouchon en caoutchouc contenant FEIBA 500 U/1000 U (flacon de poudre pour solution pour administration intraveineuse);
- 1 flacon fermé par un bouchon en caoutchouc contenant 20 ml de l'eau stérilisée pour préparations injectables (flacon de solvant);
- 1 aiguille à filtre;
- 1 aiguille de transfert;
- 1 aiguille d'aération;
- 1 seringue à usage unique;
- 1 aiguille à usage unique;
- 1 aiguille à ailettes avec régulateur de débit (set d'injection à ailettes).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, 1221 Vienne, Autriche

Fabricant

Takeda Manufacturing Austria AG, Industriestrasse 67, 1221 Vienne, Autriche

Numéros de l'autorisation de mise sur le marché

FEIBA 500 U, poudre et solvant pour solution injectable: BE124232.

FEIBA 1000 U, poudre et solvant pour solution injectable: BE124241.

Statut légal de délivrance

Sur prescription médicale.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Takeda Belgium, L. Da Vincilaan 7, 1930 Zaventem.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 09/2024

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Le traitement doit être initié et contrôlé par un médecin spécialisé dans le traitement d'hémophilie.

Posologie

La posologie ainsi que la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit en hémostase, de la localisation et de l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être orientées par l'efficacité clinique pour chaque cas particulier.

En règle générale, on recommande une dose entre 50 à 100 unités de FEIBA par kg de poids corporel. Cependant, on ne dépassera pas une dose de 100 U/kg de poids corporel et une dose journalière maximale de 200 unités par kg de poids corporel, sauf si la gravité des saignements justifie l'utilisation de doses plus importantes. Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Pour prévenir les épisodes hémorragiques dans le cadre de la prophylaxie, administrer 85 ± 15 unités par kg de poids corporel (70 à 100 unités par kg de poids corporel) tous les deux jours (3 à 4 fois par semaine).

Adapter la dose en fonction de la réponse clinique du patient.

La posologie est indépendante du taux d'inhibiteurs du patient. Comme le succès du traitement avec FEIBA peut varier d'un patient à l'autre, les posologies recommandées sont données à titre indicatif et ne représentent que des directives générales.

Population pédiatrique

L'expérience chez les enfants de moins de six ans est limitée; le schéma posologique comme chez les adultes devrait être adapté selon la condition clinique de l'enfant.

1. Hémorragies

Indications thérapeutiques	Dose (U/kg)	Fréquence des doses (heures)
Hémorragies articulaires, musculaires et des tissus mous Hémorragies légères à moyennes	50 à 75U/kg Poursuivre le traitement jusqu'à l'apparition d'une amélioration clinique nette se traduisant par une réduction de l'œdème, une diminution de la douleur ou de la mobilisation de l'articulation.	Toutes les 12 heures
Hémorragie musculaire ou des tissus mous Hémorragie grave	100U/kg	Toutes les 12 heures
Hémorragies des muqueuses	50U/kg sous surveillance suivie du patient (inspection de l'endroit du saignement, déterminations répétées de l'hématocrite). Le cas échéant, la dose peut être augmentée à 100U/kg	Toutes les 6 heures. Ne pas dépasser la dose maximale journalière autorisée de 200U/kg.
Autres hémorragies sévères, telles que celles du système nerveux central (SNC)	100U/kg	Toutes les 12 heures Dans des cas particuliers, une réduction des délais d'administration à 6 heures peut s'avérer nécessaire, jusqu'à l'apparition d'une amélioration clinique – toujours en tenant compte de la dose journalière maximale.

2. Interventions chirurgicales

Lors d'interventions chirurgicales on recommande l'administration de 50 à 100 unités de FEIBA par kg de poids corporel toutes les 6 heures.

3. Traitement préventif

	FVIII	FEIBA	INTERVALLES D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT
Phase 1	75 – 100 U/kg	40 – 60 U/kg	2 fois par jour	jusqu'à diminution du taux d'inhibiteur du FVIII à environ 1,0 UB/ml* (0,5 anciennes U Oxford/ml)**
Phase 2	75 – 100 U/kg	---	2 fois par jour	jusqu'à ce qu'aucun inhibiteur ne puisse être mis en évidence
Phase 3	75 – 100 U/kg	---	1 à 2 fois par jour	jusqu'à une valeur normale de demi-vie et de <i>récupération in vivo</i>

* KASPER C., EWING N.P., *Experience with the bethesda assay and other methods of inhibitor detection*, in MARIANI G., RUSSO M.A., MANDELLI F. (eds): *Activated Prothrombin Complex Concentrates*, Praeger, New York 1982, pp. 17-30.

** BRACKMANN H.H.: *The treatment of inhibitors against factor VIII by continuous treatment of factor VIII and activated prothrombin complex concentrates*, in MARIANI G., RUSSO M.A., MANDELLI F. (eds): *Activated Prothrombin Concentrates*, Praeger, New York 1982, pp. 194, 205.

Surveillance

Vu la complexité du mécanisme d'action, aucune surveillance directe des ingrédients actifs n'est disponible. Les tests de coagulation, tels que le temps de coagulation du sang total (WBCT), et le temps de céphaline activée (APTT) ne montrent en général qu'un léger raccourcissement. Ils ne sont, le plus souvent, pas corrélés avec les résultats cliniques, et ne peuvent par conséquent être utilisés que de façon limitée pour la surveillance du traitement. Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». Les tests hémostatiques globaux tels que le thromboélastogramme (TEG) ou le test de génération de thrombine (TGA) peuvent représenter des outils utiles pour surveiller et optimiser le traitement.

En cas d'une réponse insuffisante au traitement avec le produit, il est recommandé d'effectuer un comptage du nombre de plaquettes car un nombre suffisant de plaquettes intactes et fonctionnelles est considéré nécessaire pour l'efficacité du produit.

Mode d'administration

Dissoudre la préparation comme indiqué à la rubrique 6.6. et injecter ou perfuser la solution par voie intraveineuse lente. Il est recommandé de ne pas administrer plus de 2 unités de FEIBA par kg de poids corporel et par minute.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

MISES EN GARDE

Incidents thromboemboliques

Des incidents thromboemboliques, y compris la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (AVC) ont eu lieu pendant le traitement avec le FEIBA.

Beaucoup de ces incidents apparaissent à des doses supérieures à 200 U/kg/jour ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque (notamment une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une athérosclérose au stade avancé, une lésion par écrasement, une septicémie) pour des incidents

thromboemboliques. Les patients recevant un traitement concomitant par facteur VIIa recombinant peuvent présenter un risque accru d'incidents thromboemboliques. La présence éventuelle de tels facteurs de ou d'autres facteurs de risque d'incidents thromboemboliques doit toujours être prise en considération chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise indépendamment de l'âge.

Dans les situations suivantes, FEIBA ne devrait être administré que dans les cas où un traitement par le concentré de facteur de la coagulation correspondant risque d'échouer par exemple en cas d'un titre élevé de l'inhibiteur et un saignement qui met en jeu le pronostic vital ou en cas de risque de saignements (post-traumatique ou postopératoire).

- la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) : Résultats sérologiques et/ou symptômes cliniques.
- Hépatopathie : En raison de la clairance retardée des facteurs de la coagulation activés, le risque de développement de CIVD chez des patients présentant une insuffisance hépatique est accru.
- Cardiopathies coronariennes, thrombose aiguë et/ou embolie

Des cas de MAT ont été signalés lors d'un essai clinique sur l'émicizumab, dans lequel les patients recevaient FEIBA dans le cadre d'un protocole de traitement des saignements intercurrents. La sécurité et l'efficacité de FEIBA dans le traitement des saignements intercurrents chez les patients recevant de l'émicizumab n'ont pas été établies. Les bénéfices et les risques doivent être pris en considération si FEIBA doit être utilisé chez un patient recevant un traitement prophylactique par émicizumab.

Si l'on considère qu'un traitement par FEIBA doit être administré à des patients recevant de l'émicizumab, ceux-ci devront être surveillés de près par leur médecin.

Hypersensibilité de type allergique

Comme avec tout produit intraveineux de protéine, des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent apparaître à l'administration de FEIBA y compris urticaire, oedème de Quincke, événements gastro-intestinaux, bronchospasme et, hypotension ; ces réactions peuvent être sévères et générales (p.ex. anaphylaxie avec urticaire et oedème de Quincke, bronchospasme et choc circulatoire). D'autres réactions liées à la perfusion y compris des frissons, pyrexie et hypertension ont également été rapportées. Les réactions mineures peuvent être contrôlées par des antihistaminiques.

Aux premiers signes ou symptômes d'une réaction à la perfusion/réaction d'hypersensibilité, il faut interrompre l'administration de FEIBA et instaurer les soins médicaux appropriés.

Lorsqu'une réexposition de patients avec une hypersensibilité supposée ou connue au FEIBA ou à l'un des excipients est prise en considération, l'avantage attendu et le risque de réexposition doivent être soigneusement sous-pesés en tenant compte du type d'hypersensibilité supposée du patient (allergique ou non-allergique), y compris une éventuelle thérapie corrective et/ou prophylactique ou des agents thérapeutiques alternatifs.

Surveillance de la thérapie

Ne pas dépasser 100 unités par kg de poids corporel par dose individuelle de FEIBA et 200 unités par kg de poids corporel par jour de FEIBA. Surveiller les patients qui ont reçu FEIBA pour le développement d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou des signes d'une ischémie coronarienne aiguë et signes ou symptômes d'autres incidents thromboemboliques. Lors d'une utilisation en vue d'arrêter un saignement, FEIBA ne doit être administré que le temps nécessaire à atteindre l'objectif thérapeutique.

En cas de changements cliniques significatifs de la pression sanguine, la fréquence du pouls, détresses respiratoires, douleurs thoraciques et toux, interrompre immédiatement la perfusion de FEIBA et procéder aux mesures diagnostiques et thérapeutiques correspondantes. Les paramètres biologiques d'une CIVD sont une diminution de la valeur du fibrinogène, diminution du nombre de plaquettes et/ou la présence de produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène.

Inhibiteurs acquis

Les patients non hémophiles porteurs d'inhibiteurs acquis contre les facteurs de la coagulation, peuvent avoir une tendance hémorragique et un risque accru de thrombose en même temps.

Tests sérologiques et efficacité clinique

Les contrôles *in vitro* de l'efficacité de FEIBA, tels qu'APTT, temps de coagulation du sang total (WBCT) et du thrombo-élastogramme (TEG), ne sont pas obligatoirement en corrélation avec l'efficacité clinique de FEIBA. Pour cette raison, et pour éviter l'induction d'une CIVD par surdosage, ne jamais tenter d'obtenir une normalisation de ces tests par une augmentation de la posologie de FEIBA.

Signification de la numération des plaquettes

Devant une réponse inadéquate du traitement par FEIBA, il est indiqué de procéder à une numération des plaquettes, car il est probable que l'efficacité de FEIBA nécessite un nombre suffisant de plaquettes à fonction intacte.

Mesures standards pour éviter la transmission d'agents infectieux

Les mesures standards pour éviter les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, le dépistage des dons individuels et des regroupements de plasma pour des signes spécifiques d'infection et l'inclusion d'étapes de production efficaces pour l'inactivation/l'élimination de virus. Malgré ces précautions, lorsque des médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci est également valable pour les virus inconnus ou émergents et pour d'autres pathogènes.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que VIH, VHB et VHC, ainsi que pour les virus non enveloppés VHA. Les mesures prises peuvent avoir une valeur limitée contre les virus non enveloppés tel que le parvovirus B19. Une infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et pour les personnes présentant une immunodéficience ou une érythroïèse accrue (par exemple l'anémie hémolytique).

Une vaccination appropriée doit être considérée pour les patients qui reçoivent régulièrement/de façon répétée des concentrés de facteur de la coagulation dérivés de plasma, y compris le FEIBA. Vaccination contre hépatite A et B est recommandée.

PRECAUTIONS

Réponse discordante à des agents bypassants

Vu les facteurs spécifiques de chaque patient, la réaction à un agent bypassant peut varier et, dans une situation hémorragique donnée, les patients rencontrant une réaction insuffisante à un agent peuvent réagir à un autre agent. En cas de réaction insuffisante à un agent bypassant, l'utilisation d'un autre agent doit être prise en considération.

Réponses anamnestiques

L'administration de FEIBA à des patients porteurs d'inhibiteurs peut entraîner une augmentation « anamnestique » initiale du titre d'inhibiteurs. Si FEIBA continue à être administré, le titre d'inhibiteurs devrait diminuer avec le temps. Des données cliniques et publiées suggèrent que l'efficacité de FEIBA n'est pas réduite.

Interférence avec les examens de laboratoire

Après administration de FEIBA, l'élévation transitoire d'anticorps de surface de l'hépatite B par transfert passif peut mener à une interprétation erronée de résultats positifs de tests sérologiques.

FEIBA contient des isohémagglutinines du groupe sanguin (anti-A et anti-B). La transmission passive d'anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires, p. ex. A, B, D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche des anticorps anti-globules rouges, par exemple le test à l'antiglobuline (test de Coombs). L'administration répétée de doses importantes de FEIBA à intervalles rapprochés peut provoquer une hémolyse.

Population pédiatrique

Des rapports de cas et des données limitées d'études cliniques suggèrent que FEIBA peut être utilisé chez l'enfant de moins de 6 ans.

La présence éventuelle de facteurs de risque d'incidents thromboemboliques doit toujours être prise en considération chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise indépendamment de l'âge (Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Usage prophylactique

Il y a peu de données cliniques disponibles relatives à l'usage de FEIBA dans la prophylaxie des hémorragies chez des patients hémophiles.

Sodium

Ce médicament contient environ 80 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.