

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

FEIBA 500 U/1000 U, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

FEIBA se présente sous la forme de poudre et solvant pour solution injectable contenant 200 – 600 mg (400 – 1200 mg) de protéines totales ayant une activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII de 500 U¹ (1000 U) par flacon.

La solution finale a une activité d'environ 25 U/ml (conditionnement de 500 U) ou 50 U/ml (conditionnement de 1000 U) après reconstitution avec 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables.

FEIBA contient 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.

Excipients à effet notoire:

FEIBA contient environ 80 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Le produit se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée ou d'un solide friable, de couleur blanc à blanc cassé ou vert pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FEIBA est indiqué dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies 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 des cas isolés chez des patients porteurs d'un inhibiteur du facteur von Willebrand.

¹ 1 unité de FEIBA est la quantité d'activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII qui raccourcit à 50 % de la valeur-tampon le temps de thromboplastine partielle activée (APTT) d'un plasma à haut titre d'inhibiteur du facteur VIII.

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	Hémorragie légère à moyenne	Hémorragie 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

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 4.4.

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	50 à 75U/kg	Toutes les 12 heures
Hémorragies légères à moyennes	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.	
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 4.4.

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 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.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6

4.3. Contre-indications

FEIBA ne devrait pas être administré dans les situations suivantes, si des alternatives thérapeutiques sont disponibles:

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
- Thrombose aiguë ou embolie (y compris l'infarctus du myocarde)

Voir rubrique 4.4.

4.4. 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 sont apparus 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 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 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 4.4**).

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.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation combinée ou séquentielle de FEIBA et du facteur VIIa recombinant, d'antifibrinolytiques ou d'émicizumab.

L'emploi d'antifibrinolytiques, tels que l'acide tranexamique et l'acide epsilon-aminocaproïque, en combinaison avec FEIBA n'est pas recommandé.

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 un traitement avec 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).

L'expérience clinique acquise lors d'un essai clinique sur l'émicizumab laisse suggérer qu'il existerait une interaction médicamenteuse potentielle avec l'émicizumab lorsque FEIBA est utilisé dans le cadre d'un protocole de traitement des saignements intercurrents (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de FEIBA chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

La grossesse et la période post-partum se caractérisent par un risque accru de thrombose et plusieurs complications de grossesse sont associées à un risque accru de CIVD.

FEIBA n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

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.

Fertilité

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

Voir rubrique 4.4 pour plus d'information concernant une infection par le parvovirus B19.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

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

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau ont été rapportés après commercialisation et dans les études initiales menées avec FEIBA (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin LJ. et al., 1981) pour le traitement d'épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs des facteurs VIII ou IX et dans l'étude de prophylaxie randomisée, prospective (090701) comparant la prophylaxie avec le traitement à la demande.

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 indéterminés (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes selon MEDRA (version 18.0)	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)	Fréquence indéterminée
	Augmentation du titre de l'inhibiteur (réponse anamnétique)*. ^a	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
	Hypersensibilité ^c	Fréquent
Affections du système nerveux	Paresthésie	Fréquence indéterminée
	Thrombose cérébrale	Fréquence indéterminée
	Embolie cérébrale	Fréquence indéterminée
	Somnolence*	Fréquence indéterminée
	Vertiges ^b	Fréquent
	Dysgueusie*	Fréquence indéterminée
	Céphalée ^c	Fréquent
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde	Fréquence indéterminée
	Tachycardie	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Thrombose	Fréquence indéterminée
	Thrombose veineuse	Fréquence indéterminée
	Thrombose artérielle	Fréquence indéterminée
	Hypotension ^c / Hypertension	Fréquent
	Bouffée congestive	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire	Fréquence indéterminée
	Bronchospasme	Fréquence indéterminée
	Respiration sifflante	Fréquence indéterminée
	Toux	Fréquence indéterminée
	Dyspnée*	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	Fréquence indéterminée
	Urticaire	Fréquence indéterminée
	Prurit	Fréquence indéterminée
	Erythème ^c	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*	Fréquence indéterminée
	Douleur thoracique*	Fréquence indéterminée
	Malaise thoracique*	Fréquence indéterminée
Investigations	Résultat d'anticorps de surface de l'hépatite B positif ^c	Fréquent
	Augmentation du taux des D-dimères	Fréquence indéterminée

* La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Les effets indésirables ont été rapportés dans les études initiales menées avec FEIBA (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin LJ. et al., 1981).

^a L'augmentation du titre de l'inhibiteur (réponse anamnestic) [n'est pas un terme MedDRA] est l'augmentation des précédents titrages de l'inhibiteur se produisant après l'administration de FEIBA. Voir rubrique 4.4.

^b Effets indésirables rapportés dans les études initiales menées avec FEIBA (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin LJ. et al., 1981) et dans l'étude de prophylaxie (090701). La fréquence rapportée découle de l'étude de prophylaxie.

^c Effets indésirables rapportés dans l'étude de prophylaxie (090701). La fréquence rapportée découle de l'étude de prophylaxie.

Une injection ou perfusion intraveineuse rapide peut causer des douleurs poignantes et des engourdissements de la face et des extrémités aussi bien qu'une chute de pression sanguine.

Des incidents thromboemboliques peuvent se produire après l'administration de doses excédant la dose journalière maximale recommandée et/ou après administration prolongée. Voir rubrique 4.4.

D'autres symptômes de réactions d'hypersensibilité aux produits préparés à partir de plasma humain incluent la léthargie et les impatiences.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté 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

4.9. Surdosage

Certains incidents thromboemboliques rapportés apparaissent à des doses supérieures à 200 U/kg. En cas de signes ou symptômes d'incident thromboembolique, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et des mesures diagnostiques et thérapeutiques spécifiques doivent être prises.

Voir rubrique 4.4.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: complexe de prothrombine activé contre les anticorps du facteur VIII.
Code ATC: B02BD03.

L'action de FEIBA se fonde sur l'induction d'une coagulation sanguine suffisante déclenchée à un moment de la cascade de coagulation où le facteur VIII (et les facteurs IX, XI et XII ainsi que tous les autres facteurs, à l'exception du facteur V) ne sont plus nécessaires pour la thrombinoformation. Toutefois, malgré d'intenses recherches conduites par Baxalta ainsi que par d'autres instituts indépendants, il n'a pas été possible à cette date de préciser les principes de l'action impliquée.

Il est possible que les activités pharmacodynamiques de FEIBA se basent sur l'activité de la prothrombinase des thrombocytes humains, induite soit par un complexe de facteur X ou IX plus phospholipides soit par un antigène du facteur VIII qu'un phospholipide protège de l'effet inactivant de l'inhibiteur.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les substances actives impliquées étant des protéines plasmatiques, des enzymes ou des composés moléculaires, dont les structures et métabolismes ne sont pas encore éclaircis, il est impossible de préciser définitivement la pharmacocinétique du produit.

La durée de l'effet peut être mesurée par des tests de coagulation. Néanmoins, l'effet clinique n'est pas toujours en corrélation avec les résultats de ces tests.

Des années d'expérience clinique montrent toutefois que des intervalles de 6 – 12 heures entre les doses sont recommandables.

5.3. Données de sécurité préclinique

Au vu d'études de toxicité aiguë réalisées chez des souris knock-out porteuses d'inhibiteurs du facteur VIII et chez des souris et rats normaux traités à des doses supérieures à la dose quotidienne maximale chez l'humain (> 200 U/kg de poids corporel), on peut conclure que les effets indésirables liés à FEIBA résultent essentiellement de l'hypercoagulation induite par les propriétés pharmacologiques du produit.

Des essais de toxicité par administration répétée ne sont pas réalisables chez l'animal en raison d'une interférence avec la formation d'anticorps contre la protéine hétérologue.

Étant donné que les protéines plasmatiques humaines n'ont pas démontré d'effets tumorigènes ou mutagènes, des études expérimentales, en particulier sur les espèces hétérologues, ne sont pas jugées nécessaires.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre:

- chlorure de sodium;
- citrate de sodium.2H₂O.

Solvant:

- eau stérilisée pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants. Seul les sets de perfusion fournis doivent être utilisés.

Des facteurs de coagulation dérivés du plasma humain peuvent être adsorbés par les surfaces internes de certains types de systèmes d'injection/de perfusion. Le cas échéant, la thérapie pourrait être un échec. L'utilisation de FEIBA doit donc être associée à des systèmes d'injection/de perfusion en plastique approuvé.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement. Le médicament reconstitué ne doit pas être conservé au réfrigérateur.

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.

6.4. Précautions particulières de conservation

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.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

FEIBA est conditionné en flacons de titre nominal d'activité bypass de l'inhibiteur du facteur VIII de 500 U et 1000 U, à dissoudre avec 20 ml d'eau stérilisée pour préparations injectables. La poudre et le solvant sont conditionnés en flacons (flacon de poudre: verre sodocalcique de type hydrolytique II avec surface traitée; flacon de solvant: verre sodocalcique de type hydrolytique I avec surface traitée). Les flacons sont scellés avec des bouchons en caoutchouc butyl et capuchons de protection.

Chaque conditionnement contient:

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

ou

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour préparer la solution de FEIBA, utiliser uniquement l'eau stérilisée pour préparations injectables et le dispositif de reconstitution fournis dans l'emballage. FEIBA ne doit être mis en solution qu'immédiatement avant l'emploi. La solution doit être ensuite immédiatement utilisée (la préparation ne contient pas d'agents conservateurs).

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.

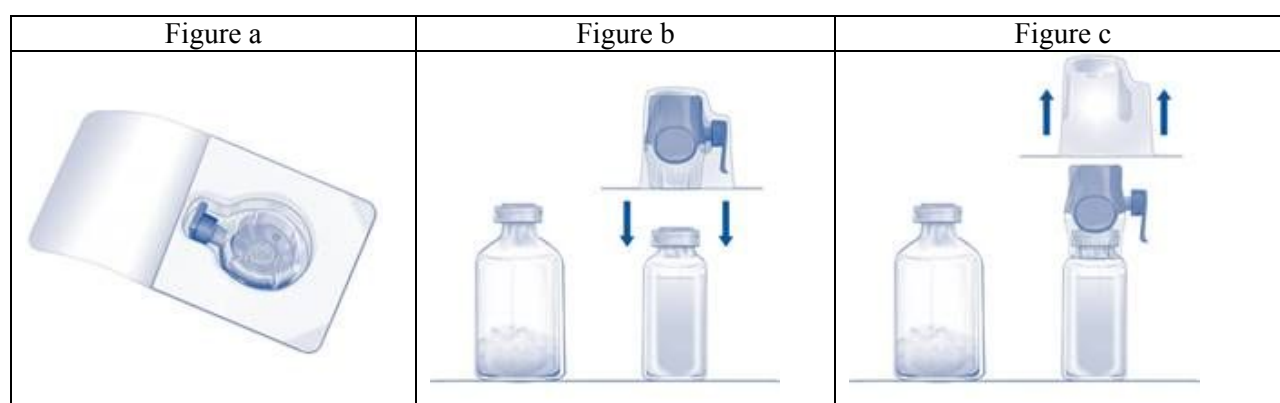
Après reconstitution la solution doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration avant l'administration.

Ne pas employer de solutions troubles ou présentant des dépôts. Ne pas utiliser si le dispositif de transfert sans aiguille ou l'aiguille de transfert, son système de barrière stérile ou son emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.

Il est conseillé de laver les abords veineux communs avec une solution appropriée, par exemple une solution saline isotonique.

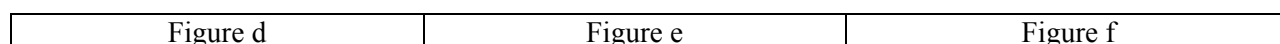
Reconstitution de la poudre pour solution injectable avec BAXJECT II Hi-Flow – utiliser une technique aseptique

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.



Instructions pour l'injection/la 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 recommandé (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).

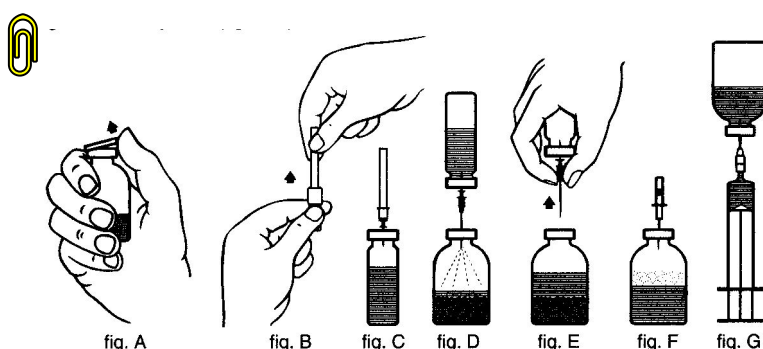




Ne pas dépasser une vitesse d'injection de 2 U de FEIBA/kg de poids corporel et par minute.

Reconstitution de la poudre pour solution injectable avec l'aiguille de transfert – utiliser une technique aseptique

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 reconstitution 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).



Instructions pour l'injection/la 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).

Ne pas dépasser une vitesse d'injection de 2 U de FEIBA/kg de poids corporel et par minute.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Vienne, Autriche

8. NUMEROS D'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.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 14 octobre 1983.

Date de dernier renouvellement: 12 décembre 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2024