



FEIBA[®]

(complexo protrombínico parcialmente ativado)

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

500 U

FEIBA®

complexo protrombínico parcialmente ativado

APRESENTAÇÃO

FEIBA
complexo protrombínico parcialmente ativado 500 U
Embalagem com:
- Frasco-ampola contendo 500 unidades de FEIBA, liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 5 mL de diluente (água para injetáveis).
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

FEIBA
complexo protrombínico parcialmente ativado 500 U
Embalagem com:
- Frasco-ampola contendo 500 unidades de FEIBA, pó liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 10 mL de diluente (água para injetáveis);
- Conjunto de reconstituição e infusão.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de FEIBA - complexo protrombínico parcialmente ativado, após reconstituição do pó liofilizado, contém:

	500 U*	500 U*
complexo protrombínico parcialmente ativado	500 U	500 U
concentração do complexo protrombínico parcialmente ativado	50 U/mL	100 U/mL
água para injetáveis	10 mL	5 mL

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis.

FEIBA também contém os fatores II, IX e X principalmente na forma não ativada bem como o fator VII na forma ativada. O antígeno coagulante do fator VIII (FVIII:Ag) se encontra presente numa concentração de até 0,1 U/1 U de FEIBA. Os fatores do sistema caliceína-cinina se encontram presentes somente em pequenas quantidades, ou até mesmo ausentes.

* Uma solução contendo 1 unidade de FEIBA reduz o Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (TPa), de um Plasma com Inibidor de Fator VIII, a 50% do valor de referência (valor em branco).

1. INDICAÇÕES

FEIBA é indicado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em pacientes portadores de hemofilia A ou B com inibidores.

Além disso, FEIBA pode ser usado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em pacientes não portadores de hemofilia que desenvolveram inibidores para fatores VIII, IX e XI.

Existem relatos isolados sobre o uso de FEIBA no tratamento de pacientes com inibidores adquiridos para os fatores X e XIII.

FEIBA é utilizado também em combinação com o concentrado de fator VIII para uma terapia contínua de longo prazo, objetivando conseguir uma completa e permanente eliminação do inibidor do fator VIII, com o propósito de permitir o tratamento regular com concentrado de fator VIII, como ocorre em pacientes sem inibidor (imunotolerância).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Controle e Prevenção de Episódios Hemorrágicos

A eficácia do FEIBA no tratamento de episódios hemorrágicos foi demonstrada por dois ensaios clínicos prospectivos.

O primeiro estudo foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego comparando o efeito de FEIBA com um concentrado de complexo de protrombina não ativado em 15 indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII. Os critérios de inclusão incluíram histórico de inibidores de títulos elevados, status de alta resposta, mais de 1 episódio de sangramento por mês no ano anterior e nenhum sinal de insuficiência hepática. Foram tratados um total de 150 episódios hemorrágicos, incluindo 117 sangramentos articulares, 20 musculoesqueléticos e 4 mucocutâneos. Uma dose única de 88 U por kg de peso corporal foi utilizada uniformemente para os tratamentos com FEIBA. Um segundo tratamento foi permitido para sangramentos musculares após 12 horas e 6 horas após sangramentos mucocutâneos, se necessário.

Os pacientes e os investigadores do estudo avaliaram a eficácia hemostática com base em uma escala com os níveis eficaz, parcialmente eficaz, ineficaz ou incerto. Os critérios para avaliação da eficácia foram intensidade da dor, melhora subjetiva, circunferência do músculo ou articulação, restrição da mobilidade articular, cessação do sangramento aberto, início do

ressangramento e quantidade e natureza dos analgésicos. FEIBA foi eficaz em 41% e parcialmente eficaz em 25% dos episódios (ou seja, eficácia combinada de 66%), enquanto o concentrado de complexo de protrombina foi classificado como eficaz em 25% e parcialmente eficaz em 21% dos episódios (ou seja, eficácia combinada de 46%).

O segundo estudo com FEIBA foi um estudo multicêntrico randomizado e prospectivo. Este estudo foi conduzido em 44 pacientes com hemofilia A com inibidores, 3 pacientes com hemofilia B com inibidores e 2 pacientes com inibidor do fator VIII adquirido. O estudo foi desenhado para avaliar a eficácia de FEIBA no tratamento de episódios de hemorragias articulares, membranas mucosas, musculocutâneas e de emergência, como hemorragias do sistema nervoso central e hemorragias cirúrgicas. Os critérios de inclusão utilizados incluíam idade (> 4 anos), histórico de título de inibidor ≥ 4 Unidades Bethesda (BU) e ausência de doença hepática crônica. Os indivíduos foram excluídos se tivessem histórico de eventos tromboembólicos ou reações alérgicas ao FEIBA.

Quarenta e nove (49) pacientes com títulos de inibidores superiores a 5 BU foram incluídos em nove centros de hemofilia cooperantes. Os indivíduos foram tratados com 50 U por kg de peso corporal, repetidos em intervalos de 12 horas (intervalos de 6 horas em sangramentos de membrana mucosa), se necessário. Um total de 489 infusões foram administradas para o tratamento de 165 episódios hemorrágicos (102 articulares, 33 musculares e de tecidos moles, 20 membranas mucosas e 10 sangramentos de emergência, incluindo 3 sangramentos do sistema nervoso central e 4 procedimentos cirúrgicos). O sangramento foi controlado em 153 episódios (93%). Em 130 (78%) dos episódios, a hemostasia foi alcançada com uma ou mais infusões em 36 horas. Destes, 36% foram controlados com uma infusão em 12 horas. Adicionalmente 14% dos episódios responderam após mais de 36 horas.

O estudo FENOC (FEIBA NovoSeven Comparison) prospectivo, randomizado, multicêntrico (N=66) comparou a eficácia hemostática de uma dose de FEIBA à 2 doses de fator VII ativado recombinante (rFVIIa) em pacientes com hemofilia com inibidores (>5 BU).

Sangramentos pós-traumáticos ou sangramentos espontâneos, principalmente no tornozelo, joelho ou cotovelo foram avaliados. O efeito hemostático foi avaliado 2, 6, 12, 24, 36 e 49 horas após o tratamento. Quarenta e oito pacientes completaram ambos os tratamentos e foram avaliados quanto à eficácia. Seis horas após o tratamento, 80,9% dos pacientes tratados com FEIBA e 78,7% dos pacientes tratados com rFVIIa apresentaram controle do sangramento. ⁽¹⁾

Vários estudos têm investigado a eficácia de FEIBA em hemorragias de mucosa e na articulação. No estudo de Sjamsoedin (1981) ⁽²⁾ uma dose única de FEIBA foi eficaz no estancamento de episódios de hemorragia em 64% dos casos. Dois estudos prospectivos de Hilgartner et al (1983) ⁽³⁾ e 1990 ⁽⁴⁾ mostraram que FEIBA foi altamente eficaz no controle da hemorragia em 93% e 88% dos pacientes, respectivamente. Na análise retrospectiva de dados franceses (Negrier et al, 1997) ⁽⁵⁾ em 60 pacientes, FEIBA foi considerado como excelente em 81,3% dos casos e a eficácia nos sangramentos articulares foi de 81,9% após somente uma ou duas infusões.

A eficácia de FEIBA foi mostrada em estudos prospectivos e retrospectivos em uma variedade de formas de tratamento. Gomperts et al (2004) ⁽⁶⁾ apresentou dados de eficácia em diferentes tratamentos – tratamento domiciliar (82%), pacientes não cirúrgicos internados (80%), profilaxia (70%) e cirurgia (90%).

Profilaxia de Rotina

Em um ensaio clínico multicêntrico, aberto, prospectivo e randomizado que comparou pacientes que receberam FEIBA para profilaxia com pacientes que receberam FEIBA para tratamento sob demanda, 36 pacientes com hemofilia A e B com inibidores do fator VIII ou IX foram analisados na intenção de análise do tratamento. A população do estudo incluiu 29 (80,6%) caucasianos, 3 (8,3%) asiáticos, 2 (5,6%) negros/afro-americanos e 2 (5,6%) outros. Os critérios de inclusão incluíam indivíduos com histórico de inibidores de títulos altos ou títulos baixos refratários ao aumento da dosagem de fator VIII ou IX, faixa etária entre 4 e 65 anos e indivíduos recebendo agentes de bypass com ≥ 12 sangramentos nos 12 meses anteriores à entrada no estudo. Pacientes com histórico de eventos tromboembólicos, doença hepática sintomática ou contagem de plaquetas < 100.000/mL, e pacientes que receberam indução de tolerância imunológica ou profilaxia de rotina foram excluídos.

Os indivíduos foram randomizados para receber 12 meses de tratamento profilático ou sob demanda de FEIBA. Dezesete indivíduos randomizados para o braço de profilaxia receberam 85 U/kg de FEIBA em dias alternados. Dezenove indivíduos randomizados para o braço sob demanda receberam FEIBA para o tratamento de episódios hemorrágicos agudos de acordo com a dose e regime de dosagem recomendados. As articulações-alvo foram definidas como ≥ 4 episódios de sangramento em 6 meses. Neste teste, tornozelos, joelhos, cotovelos e quadris foram os locais de articulação alvo. Articulações-alvo pré-existent não foram consideradas como novas articulações-alvo.

A eficácia hemostática para o tratamento de sangramentos agudos foi avaliada em 6 e 24 horas de acordo com uma escala pré-especificada de quatro pontos de excelente, bom, razoável ou nenhum. Uma avaliação de “nenhum” foi considerada uma falha do tratamento. Os critérios para avaliação da eficácia foram alívio da dor, cessação do sangramento e número de infusões necessárias para tratar um sangramento.

Um total de 825 episódios hemorrágicos foram relatados, incluindo 196 ocorridos durante a profilaxia e 629 ocorridos durante a terapia sob demanda. A maioria (78%) dos 794 episódios hemorrágicos classificados quanto à eficácia foram tratados com 1 ou 2 infusões. A eficácia hemostática foi classificada como excelente ou boa para 74% dos episódios hemorrágicos avaliados 6 horas após a infusão e para 87% dos episódios hemorrágicos 24 horas após a infusão. Um total de 19 (2,4%) sangramentos foram classificados como “nenhum” 6 horas após a infusão; 1 sangramento (0,1%) foi classificado como “nenhum” em 24 horas.

A eficácia hemostática para profilaxia de rotina foi avaliada em pacientes que receberam terapia sob demanda.

A taxa média anual de sangramento (ABR – *annual bleed rate*) para o braço sob demanda foi de 28,7 em comparação com 7,9 para o braço de profilaxia, o que representa uma redução de 72% na média de ABR com profilaxia. Quando analisado por local (por exemplo, articular, não articular) e causa do sangramento (por exemplo, espontâneo, traumático), o tratamento profilático com FEIBA resultou em uma redução superior a 50% no ABR. Houve menos pacientes no braço de profilaxia que desenvolveram novas articulações-alvo (7 novas articulações-alvo em 5 pacientes tratados com profilaxia em comparação com 23 novas articulações-alvo em 11 pacientes no braço sob demanda). Articulações-alvo desenvolvidas em dois pacientes no braço sob demanda e três no braço de profilaxia que não relataram articulações-alvo na inscrição no estudo. Um total de 3 de 17 (18%) pacientes não tiveram episódios hemorrágicos na profilaxia. No braço sob demanda, todos os pacientes tiveram um episódio de sangramento.

A ABR por categoria de idade entre os regimes sob demanda e profilaxia é apresentada na Tabela 1. Um paciente adolescente do grupo

de regime de profilaxia apresentou uma taxa mais alta de sangramento, possivelmente devido ao aumento da atividade física após a inclusão no estudo.

Tabela 1. Taxa média anual de sangramento (ABR) por idade

Idade	Sob demanda		Profilaxia	
	Número de pacientes	ABR Média	Número de pacientes	ABR Média
Crianças (≥7 a <12 anos)	2	39,3	2	7,7
Adolescent (≥12 a <16 anos)	2	30,9	3	27,5
Adult (≥16 anos)	15	23,9	12	6,9

Referências Bibliográficas:

- (1) Berntorp E., Donfield S., Waters J., et al. The Feiba NovoSeven comparative study (FENOC) – a randomized evaluation of by-passing agents in hemophilia complicated by inhibitors [abstract]. *Blood*. 2005; 106. Abstract 324.
- (2) Sjamsoedin L.J.M., et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (Feiba) on joint and muscle bleeding in patients with haemophilia A and antibodies to factor VIII: a double blind clinical trial. *The New England Journal of Medicine*, 1981. 305 (717- 721).
- (3) Hilgartner M. W. and Knatterud, G.L.. The use of factor eight inhibitor by-passing activity (Feiba Immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. *Blood*, 1983. 61(1):36-40.
- (4) Hilgartner M., et al. Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. *Transfusion*, 1990. 30(1):626-630.
- (5) Negrier, C., et al. Multicenter retrospective study on the utilization of Feiba in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*, 1997. 77:1113-1119.
- (6) Gomperts E., et al. Tolerability of Feiba treatment in patients with inhibitors. *Haemophilia 2004 World Congress*. 2004. Bangkok, Thailand.
- (7) Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, Grigorian A, Ewenstein B, Wong WY. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2013; DOI 10.1111/hae.12246.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da FEIBA ainda é objeto de discussão científica. FEIBA contém múltiplos componentes, principalmente fatores não ativados II, IX, X e principalmente fator VII ativado. Esses fatores podem interagir com fatores de coagulação do plasma e plaquetas para aumentar a geração de trombina em pacientes hemofílicos com inibidores, levando à hemostasia.

Propriedades farmacodinâmicas

Embora o FEIBA tenha sido desenvolvido no início da década de 70 e a sua atividade *bypass* de inibidores de fator VIII foi comprovada *in vitro*, bem como *in vivo*, o seu modo de ação é ainda objeto de debate científico. FEIBA, como encontrado nos ensaios de atividade, é composto por zimogênios de complexo protrombínico, que são tanto pró-coagulante (protrombina FVII, FIX, FX) e anticoagulante (proteína C) em quantidades relativamente iguais à unidade de potência de FEIBA arbitrária, mas o seu teor de enzima pró-coagulante é relativamente baixo. Desta forma, FEIBA contém as proenzimas dos fatores do complexo protrombínico, mas apenas uma quantidade pequena dos seus produtos de ativação, sendo o conteúdo de FVIIa o mais elevado.

Trabalhos científicos atuais apontam o desempenho de componentes específicos do complexo protrombínico ativado, protrombina (FII) e fator X ativado (FXa) no modo de ação do FEIBA.

FEIBA controla a hemorragia por indução e facilitação da geração de trombina, um processo pelo qual a formação do complexo protrombinase é crucial. Estudos bioquímicos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o FXa e a protrombina desempenham um papel crítico na atividade de FEIBA. O complexo de protrombinase foi caracterizado como um importante alvo para FEIBA. Além da protrombina e do FXa, FEIBA contém outras proteínas do complexo protrombínico, o que também pode facilitar a hemostasia em pacientes com hemofilia com inibidores.

Tratamento em paciente com hemofilia B com inibidores

A experiência em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX é limitada devido à raridade da doença. Cinco pacientes com hemofilia B com inibidores foram tratados com FEIBA durante os ensaios clínicos sob demanda, profilaticamente ou para intervenções cirúrgicas:

Em um estudo clínico prospectivo, aberto, randomizado, paralelo, em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores de alta titulação persistentes (090701, PROOF), 36 pacientes foram randomizados para 12 meses $\pm$ 14 dias de terapia profilática ou sob demanda. Os 17 pacientes, que estavam em tratamento de profilaxia, receberam 85 ± 15 U/kg de FEIBA administrada a cada dois dias e, os 19 pacientes, que estavam em tratamento sob demanda, foram tratados individualmente pelo médico. Dois paciente com hemofilia B com inibidores foram tratados sob demanda e um paciente com hemofilia B foi tratado sob regime profilático.

A mediana da taxa anual de sangramentos (ABR) para todos os tipos de episódios hemorrágicos em pacientes sob regime profilático (mediana ABR = 7,9) foi menor do que a de pacientes no regime sob demanda (mediana ABR = 28,7), o que equivale a 72,5% de redução nos ABRs medianos entre os grupos de tratamento.

Em outro estudo completo de vigilância, prospectivo, não intervencional, sobre a utilização perioperatória de FEIBA (PASS-INT-

003, SURF), um total de 34 procedimentos cirúrgicos foram realizados em 23 pacientes. A maioria dos pacientes (18) apresentava hemofilia A congênita com inibidores, dois eram pacientes com hemofilia B com inibidores e três eram pacientes com hemofilia A adquirida com inibidores. A duração da exposição à FEIBA variou de 1 a 28 dias, com uma média de 9 dias e uma mediana de 8 dias. A dose média acumulada foi de 88,347 U e a dose mediana foi de 59,000 U. Para os pacientes com hemofilia B com inibidores, o maior período de exposição ao FEIBA foi de 21 dias e a dose máxima aplicada foi de 7324 U.

Além disso, estão disponíveis 36 relatos em que FEIBA foi utilizado para o tratamento e prevenção de episódios de sangramento em pacientes com hemofilia B com inibidores ao fator IX (24 pacientes com hemofilia B com inibidores foram tratados sob demanda, 4 pacientes com hemofilia B com inibidores foram tratados profilaticamente e 8 pacientes com hemofilia B com inibidores foram tratados durante procedimentos cirúrgicos).

Há também relatos isolados sobre o uso de FEIBA no tratamento de pacientes com inibidores adquiridos aos fatores X, XI e XIII.

Propriedades farmacocinéticas

FEIBA é composto de diferentes fatores de coagulação com meia-vida variáveis para os componentes individuais. As propriedades farmacocinéticas de FEIBA não foram estudadas formalmente em humanos.

Carcinogênese, mutagênese e toxicidade reprodutiva

Proteínas plasmáticas humanas não são conhecidas por causar efeitos tumorais ou mutagênicos. Por esta razão, estudos experimentais, particularmente em espécies heterólogas, não foram realizados.

Toxicologia animal e/ou farmacológica

Com base em estudos de toxicidade aguda em camundongos e ratos com doses superiores à dose diária máxima em humanos (ou seja, superior a 200 U/kg de peso corporal), pode-se concluir que os efeitos adversos relacionados ao FEIBA são principalmente o resultado da hipercoagulação induzida pelas propriedades farmacológicas do produto.

O teste de toxicidade de dose repetida em animais é impraticável devido à interferência com o desenvolvimento de anticorpos para proteínas heterólogas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FEIBA não deve ser utilizado nas seguintes situações, se estiverem disponíveis alternativas terapêuticas para FEIBA:

- Hipersensibilidade ao produto ou a qualquer um dos componentes;
- Coagulação Intravascular Disseminada (CID);
- Trombose ou embolia aguda (incluindo enfarte do miocárdio).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Risco de eventos trombóticos e tromboembólicos

Eventos trombóticos e tromboembólicos, incluindo Coagulação Intravascular Disseminada (CID), trombose venosa, embolia pulmonar, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral, tem ocorrido ao longo do tratamento com FEIBA.

Alguns desses eventos ocorreram com doses acima de 200 U/kg/dia ou em pacientes com outros fatores de risco (incluindo CID, doença aterosclerótica avançada, lesão por esmagamento ou septicemia) para eventos tromboembólicos. O tratamento concomitante com fator VIIa recombinante provavelmente aumenta o risco de desenvolvimento de um evento tromboembólico. O risco de eventos trombóticos e tromboembólicos pode ser aumentado com doses elevadas de FEIBA.

A possível presença de tais fatores de risco deve ser sempre considerada em pacientes com hemofilia congênita e adquirida.

FEIBA deve ser utilizado com cautela e, somente se, não existem alternativas terapêuticas em pacientes com um risco aumentado de complicações tromboembólicas. Estes incluem, mas não está limitado à pacientes com uma história de doença coronária cardíaca, doença hepática, CID, trombose arterial ou venosa, imobilização pós-operatória, pacientes idosos e recém-nascidos.

Microangiopatia trombótica (MAT) não foi reportada nos estudos clínicos de FEIBA. Casos de MAT foram reportados em um estudo clínico de emicizumabe, no qual os pacientes receberam FEIBA como parte do regime de tratamento para hemorragias (veja seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS na bula local de emicizumabe, veja também: Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:809-818). A segurança e eficácia de FEIBA para hemorragia em pacientes recebendo emicizumabe não foram estabelecidas. Considere os riscos e benefícios caso FEIBA deva ser usado em pacientes recebendo profilaxia com emicizumabe. Se o tratamento com FEIBA for considerado necessário para pacientes recebendo emicizumabe, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente por seus médicos.

Se forem observados sinais ou sintomas de eventos trombóticos e tromboembólicos, a infusão deve ser interrompida imediatamente e devem ser iniciadas medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas.

Não deve ser excedida uma única dose de 100 U/kg de peso corporal e dose diária de 200 U/kg de peso corporal, a menos que a gravidade do sangramento justifique a utilização de doses maiores.

Quando utilizado para parar o sangramento, o produto deve ser administrado apenas durante o tempo absolutamente necessário para alcançar o objetivo terapêutico.

Reações de hipersensibilidade

FEIBA pode precipitar reações de hipersensibilidade do tipo alérgica que incluem urticária, angioedema, manifestações gastrointestinais, broncoespasmo e hipotensão; estas reações podem ser graves e podem ser sistêmicas (por exemplo, anafilaxia com urticária e angioedema, broncoespasmo e choque circulatório). Outras reações de infusão, tais como calafrios, pirexia e

hipertensão também foram reportadas.

Os pacientes devem estar informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade, por exemplo, eritema, erupções cutâneas, urticária generalizada, prurido, dificuldade respiratória/dispnéia, sensação de aperto no peito, mal estar geral, tontura e queda da pressão arterial ou até hipersensibilidade alérgica (choque anafilático).

Ao primeiro sinal ou sintoma de uma reação à infusão/reação de hipersensibilidade, a administração de FEIBA deve ser interrompida e devem ser iniciados cuidados médicos conforme adequado.

Quando for considerada a reexposição à FEIBA em pacientes com suspeita de hipersensibilidade ao produto ou qualquer um de seus componentes, o benefício esperado e o risco da reexposição devem ser cuidadosamente ponderados, levando em conta o tipo de hipersensibilidade conhecida ou suspeita (alérgica ou não alérgica), incluindo a terapia corretiva e/ou preventiva ou agentes terapêuticos alternativos.

Transmissão de agentes infecciosos

Medidas padrão para a prevenção de infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, triagem das doações individuais e de *pools* de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como HIV, HBV e HCV, e para o vírus não envelopado HAV. As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não envelopado, como o parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infecção fetal) e em indivíduos com imunodeficiência ou aumento da eritropoiese (por exemplo, anemia hemolítica).

Deve ser considerada a vacinação adequada (Hepatite A e B) para pacientes que recebem regularmente/repetidamente produtos derivados do plasma humano, incluindo FEIBA.

Monitoramento da terapia

Não devem ser excedidas as doses individuais de 100 U/kg de peso corporal e doses diárias de 200 U/kg de peso corporal. Os pacientes recebendo 100 U/kg de peso corporal ou mais devem ser monitorados cuidadosamente, particularmente para o desenvolvimento de CID e/ou isquemia coronária aguda e por outros sintomas de eventos trombóticos ou tromboembólicos. As doses altas de FEIBA devem ser administradas apenas quando estritamente necessárias – a fim de cessar a hemorragia.

Se ocorrerem alterações clinicamente significativas na pressão arterial ou frequência cardíaca, desconforto respiratório, tosse ou dor no peito, a infusão deve ser interrompida imediatamente e devem ser iniciadas medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas. Parâmetros laboratoriais significativos para CID são: diminuição de fibrinogênio, diminuição na contagem de trombócitos e/ou presença de produtos de degradação de fibrina/fibrinogênio (FDP). Outros parâmetros para CID são um tempo de trombina claramente prolongado, tempo de protrombina ou TTPa. Em pacientes com inibidores de fator VIII ou com inibidores adquiridos aos fatores VIII, IX e/ou XI, o TTPa é prolongado pela doença subjacente.

Os pacientes com inibidores de fator VIII ou com inibidores adquiridos aos fatores de coagulação, que são tratados com FEIBA, podem ter um aumento na tendência para hemorragias, bem como aumento do risco de trombose, ao mesmo tempo.

Exames laboratoriais e eficácia clínica

Testes *in vitro*, tais como TTPa, o tempo total de coagulação do sangue como prova de eficácia, podem não se correlacionar com o quadro clínico. Portanto, as tentativas de normalizar esses valores através do aumento da dose de FEIBA podem não ser bem sucedidas, e devem ser fortemente descartadas devido ao possível risco de desencadear uma CID através de uma overdose.

Importância da contagem de trombócitos

Se a resposta ao tratamento com FEIBA for inadequada, é recomendada a realização de uma contagem de trombócitos, uma vez que é necessário um número suficiente de trombócitos funcionalmente intactos para a eficácia de FEIBA.

Precauções

Complicações trombóticas e tromboembólicas

Nas seguintes situações, FEIBA deve ser administrado somente se não for esperada nenhuma reação ao tratamento com fator de coagulação concentrado adequado – por exemplo, no caso de um inibidor elevado e no caso de hemorragia com risco de vida ou risco de sangramento (por exemplo, pós-traumática ou pós-operatório):

- Coagulação Intravascular Disseminada (CID): resultados laboratoriais e/ou sintomas clínicos.
- Lesão hepática: devido ao clearance tardio de fatores de coagulação ativados, os pacientes com insuficiência hepática possuem maior risco de desenvolver CID.
- Doença cardíaca coronária, trombose e/ou embolia aguda.

Os pacientes que recebem FEIBA devem ser monitorados para o desenvolvimento de CID, isquemia coronária aguda, e sinais e sintomas de outros eventos trombóticos ou tromboembólicos. Aos primeiros sinais ou sintomas de eventos trombóticos e tromboembólicos, a infusão deve ser interrompida imediatamente e devem ser iniciadas medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas.

Resposta contraditória ao agente *Bypass*

Devido aos fatores específicos do paciente, a resposta a um agente *bypass* pode variar, e em uma determinada situação de sangramento, pacientes com resposta insuficiente a um agente podem responder a outro agente. No caso de resposta insuficiente a um agente *bypass*, deve ser considerado o uso de outro agente.

Respostas anamnéticas

A administração de FEIBA em pacientes com inibidores pode resultar inicialmente em um aumento "anamnético" dos níveis de inibidor. Após a continuação da administração de FEIBA, os inibidores podem diminuir ao longo do tempo. Os dados clínicos e

publicados sugerem que a eficácia de FEIBA não é reduzida.

Interferência em exames laboratoriais

Após a administração de doses elevadas de FEIBA, o aumento transitório de anticorpos de superfície da Hepatite B transferidos passivamente pode resultar em interpretações errôneas de resultados positivos nos testes sorológicos.

FEIBA contém o grupo sanguíneo isohemaglutinina (anti-A e anti-B). A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos de eritrócitos (por exemplo: A, B, D) pode interferir com alguns testes sorológicos para anticorpos de células vermelhas, como o teste antiglobulina (teste de Coombs).

Pacientes pediátricos

Relatos de casos e dados limitados de ensaios clínicos sugerem que FEIBA pode ser administrado em crianças menores de 6 anos de idade. O mesmo regime posológico dos adultos deve ser adaptado às condições clínicas da criança.

Pacientes idosos

Há apenas dados limitados de ensaios clínicos com uso de FEIBA em pacientes idosos.

Uso profilático em pacientes com Hemofilia B com inibidores

Devido à raridade da doença, estão disponíveis apenas dados clínicos limitados para a profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia B (relatos da literatura, n = 4, e dados clínicos em profilaxia, estudo 090701, n = 1).

Conteúdo de sódio

A quantidade de sódio em sua dose diária máxima pode exceder a recomendação diária permitida para pacientes em uma dieta de baixa quantidade de sódio. Para estes pacientes, a quantidade de sódio do produto deve ser calculada e tomada em consideração no momento da determinação da quantidade de ingestão de sódio.

FEIBA 50 U/mL

– 500 U/10 mL: FEIBA contém 40 mg de sódio por frasco-ampola, equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (Organização Mundial da Saúde) de 2 g de sódio para um adulto

FEIBA 100 U/mL

– 500 U/5 mL: FEIBA contém 40 mg de sódio por frasco-ampola, equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

FEIBA não tem, ou tem insignificante, influência sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Não existem dados suficientes sobre a utilização de FEIBA em mulheres grávidas ou lactantes. Os médicos devem ponderar os potenciais riscos e só prescrever FEIBA se claramente necessário, levando em consideração que a gravidez e o período pós-parto podem aumentar o risco de eventos tromboembólicos, e várias complicações da gravidez estão associados ao aumento do risco de CID.

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com FEIBA, e os efeitos de FEIBA na fertilidade não foram estabelecidos em ensaios clínicos controlados.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados do uso combinado ou sequencial de FEIBA e fator VIIa recombinante, emicizumabe ou antifibrinolíticos. A possibilidade de eventos tromboembólicos deve ser considerada quando antifibrinolíticos sistêmicos, tais como o ácido tranexâmico e aminocapróico, são utilizados durante o tratamento com FEIBA. Portanto, antifibrinolíticos não devem ser utilizados durante aproximadamente 6 a 12 horas após a administração de FEIBA.

Em casos de uso concomitante com rFVIIa, uma potencial interação medicamentosa não pode ser excluída de acordo com os dados disponíveis *in vitro* e observações clínicas (potencialmente resultando em eventos adversos, tais como um evento tromboembólico).

Experiências de um estudo clínico de emicizumabe sugerem que pode existir uma potencial interação medicamentosa quando FEIBA for utilizado como parte do regime de tratamento para hemorragia (veja seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS na bula local de emicizumabe, veja também: Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:809-818).

FEIBA não deve ser administrado com outros medicamentos, com exceção do diluente que acompanha o produto.

Como ocorre com todos os outros fatores de coagulação, a eficácia e a tolerância do medicamento podem ser prejudicadas por mistura com outros medicamentos. É aconselhável enxaguar um acesso venoso comum com uma solução adequada, como por exemplo, solução salina isotônica, antes e depois da administração de FEIBA.

Os fatores de coagulação derivados do plasma humano podem ser adsorvidos pelas superfícies internas de certos tipos de dispositivos de injeção / infusão. Se isso acontecesse, resultaria em falha na terapia. Portanto, somente dispositivos de infusão de plástico aprovados podem ser usados com FEIBA.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. Proteger da luz. Não congelar.

FEIBA, pó liofilizado e diluente, tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

FEIBA 50 U/mL apresenta-se sob a forma de pó liofilizado branco ou quase branco a verde pálido. O pH da solução pronta para uso é entre 6,8 e 7,6.

FEIBA 100 U/mL apresenta-se sob a forma de pó liofilizado branco ou quase branco a verde pálido. O pH da solução pronta para uso é entre 6,5 e 7,3.

Após preparo, a injeção ou infusão da solução deve ser iniciada imediatamente e deve ser administrada completamente dentro de três horas após a reconstituição. Não refrigerar após a reconstituição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência no tratamento de distúrbios de coagulação.

POSOLOGIA

A dosagem e a duração da terapia dependem da gravidade do distúrbio hemostático, da localização e extensão da hemorragia e da condição clínica do paciente.

A dosagem e frequência da administração devem ser sempre orientadas individualmente de acordo com a eficácia clínica.

Como regra geral, recomenda-se uma dose de 50 a 100 U de FEIBA por kg de peso corpóreo, sem exceder dose individual de 100 U/kg de peso corpóreo e dose máxima diária de 200 U/kg de peso corpóreo, a menos que a gravidade do sangramento justifique a utilização de doses maiores.

MONITORAMENTO

Em caso de resposta inadequada ao tratamento, é recomendado realizar contagem de plaquetas, uma vez que um número adequado de plaquetas funcionalmente intactas é necessário para a eficácia do produto.

Devido ao complexo mecanismo de ação, não está disponível um monitoramento direto do princípio ativo. Testes de coagulação como o tempo de coagulação do sangue total (em inglês WBCT), tromboelastograma (TEG, valor r) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), geralmente mostram apenas uma pequena redução e não necessariamente correlaciona com a eficácia clínica. Portanto, esses testes tem um significado pequeno no monitoramento da terapia com FEIBA.

Testes hemostáticos globais como tromboelastograma (TEG) ou teste de geração de trombina (TGA) podem ser ferramentas úteis no monitoramento e otimização do tratamento.

Pacientes pediátricos

A experiência em crianças menores de 6 anos de idade é limitada; o mesmo regime posológico dos adultos deve ser adaptado às condições clínicas da criança.

Hemorragias espontâneas

Hemorragia articular, muscular e de tecidos moles

Nos casos de hemorragias leves a moderadas, recomenda-se uma dose de 50 – 75 U/kg de peso corpóreo em intervalos de 12 horas. Deve-se dar continuidade ao tratamento até que haja sinais evidentes de melhora clínica, tais como alívio da dor, redução da inflamação ou a melhora na mobilidade articular.

Nos casos de hemorragia muscular ou de tecido mole, de grande porte, tais como o sangramento retroperitoneal, recomendam-se doses de 100 U/kg de peso corpóreo em intervalos de 12 horas.

Hemorragia da membrana mucosa

Recomenda-se uma dose de 50 U/kg de peso corpóreo administrada a cada 6 horas com monitoramento cuidadoso do paciente (controle visual da hemorragia, medição repetida do hematócrito). Se persistir a hemorragia, a dose pode ser aumentada para 100 U/kg de peso corpóreo, tendo a cautela de não ultrapassar a dose máxima diária de 200 U/kg de peso corpóreo.

Outras hemorragias graves

Em hemorragias graves, tais como sangramentos de SNC, recomenda-se uma dose de 100 U/kg de peso corpóreo em intervalos de 12 horas. Em casos individuais, pode-se administrar FEIBA em intervalos de 6 horas até que se alcance a melhora clínica evidente. Não ultrapassar a dose máxima diária de 200 U/kg de peso corpóreo.

Cirurgia

Em intervenções cirúrgicas, pode ser administrada uma dose inicial de 100 U/kg de peso corpóreo no pré-operatório, e pode ser administrada dose adicional de 50 – 100 U/kg de peso corpóreo após 6 a 12 horas. Em manutenção de dose no pós-operatório,

pode ser administrado 50 – 100 U/kg de peso corpóreo de 6 a 12 horas de intervalo; a dosagem, intervalo entre doses e duração da terapia no pré e pós-operatório são guiadas pela intervenção cirúrgica, condições gerais do paciente e eficácia clínica em cada caso individual. Não ultrapassar a dose máxima diária de 200 U/kg de peso corpóreo.

Profilaxia em pacientes com Hemofilia A com inibidores

Profilaxia de hemorragia em pacientes com inibidor de alto título e hemorragias frequentes após falha na indução de tolerância imunológica (ITI) ou quando um ITI não é considerado: uma dose de 70-100 U/kg de peso corpóreo a cada dois dias é recomendada. Se necessário, a dose deve ser aumentada para 100 U/kg de peso corpóreo por dia ou pode ser diminuída gradualmente.

Profilaxia de hemorragias em pacientes com inibidor de alto título durante uma indução de imunotolerância (ITI): FEIBA deve ser administrado concomitantemente com a administração do fator VIII, em um intervalo de dosagem de 50 – 100 U/kg de peso corpóreo, duas vezes por dia, até o título do inibidor do fator VIII diminuir para < 2 BU*

*1 unidade de Bethesda é definida como a quantidade de anticorpos que inibe 50% da atividade do fator VIII no plasma incubado (2h a 37°C).

Uso de FEIBA em grupos especiais de pacientes

Em combinação com concentrados de fator VIII, FEIBA também foi usado em terapia de longo prazo para alcançar a eliminação completa e permanente do inibidor de fator VIII.

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

A reconstituição de FEIBA deve utilizar técnica asséptica e o produto deve ser reconstituído imediatamente antes da administração. A sua injeção ou infusão deve ser iniciada imediatamente (uma vez que a preparação não contém conservantes).

Agitar suavemente até que todo material esteja dissolvido. Certifique-se de que FEIBA esteja completamente dissolvido; caso contrário, uma quantidade menor de unidades de FEIBA irá passar pelo filtro do dispositivo.

Após a reconstituição, a solução deve ser inspecionada para presença de partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar soluções turvas ou com depósito.

Não reutilizar embalagens abertas.

Não utilizar o produto se a barreira estéril foi violada, se a embalagem estiver danificada ou se mostrar sinais de deterioração.

Usar apenas a água para injetáveis e o dispositivo para reconstituição fornecidos. Se forem utilizados dispositivos diferentes dos fornecidos, assegurar o uso de um filtro adequado com tamanho de poro de pelo menos 149µm.

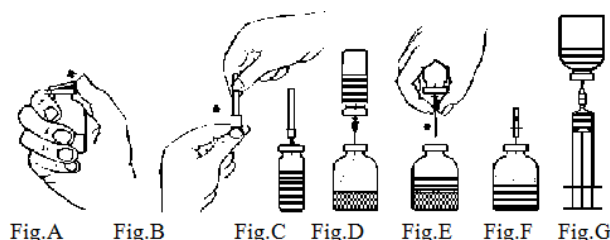
Todo material não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com os requerimentos da legislação local.

Reconstituição do pó para preparação de solução para infusão com agulhas:

1. Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente ou no máximo 37°C, se necessário.
2. Remover as tampas plásticas protetoras dos frascos do concentrado e do diluente (fig. A) e fazer assepsia das tampas de borracha de ambos os frascos.
3. Abrir a tampa protetora de uma extremidade da agulha de transferência exercendo um movimento de torcer e puxar, removê-la e inserir a agulha exposta através da tampa de borracha do frasco do diluente (fig. B e C).
4. Remover a tampa protetora da outra extremidade da agulha de transferência, tendo o cuidado de não tocar na extremidade exposta.
5. Inverter o frasco de diluente sobre o frasco do concentrado e inserir a extremidade livre da agulha de transferência para dentro do frasco do concentrado (fig. D). O diluente será aspirado para dentro do frasco de concentrado por vácuo.
6. Desconectar os dois frascos removendo a agulha de transferência do frasco do concentrado (fig. E). Agitar suavemente o frasco do concentrado para acelerar a dissolução.
7. Ao se completar a reconstituição do pó, inserir a agulha de aeração (fig. F), e qualquer espuma que tenha se formado desaparecerá. Remover a agulha de aeração.

Infusão:

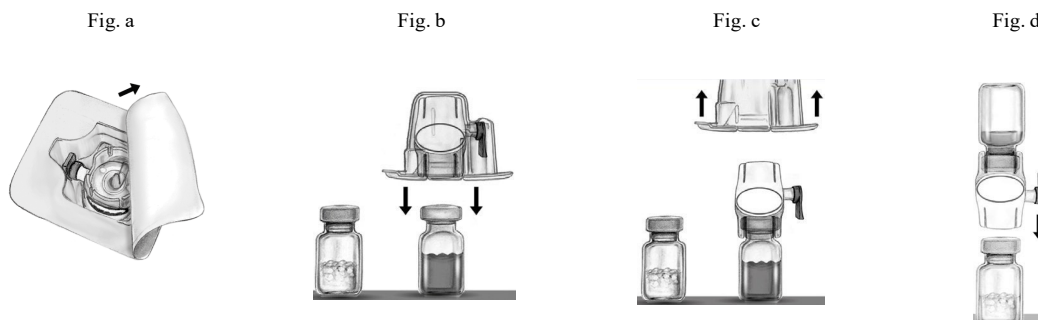
1. Abrir uma extremidade da tampa protetora da agulha com filtro, removê-la e inserir a agulha na seringa descartável estéril (Fig. G).
2. Desconectar a agulha de filtro da seringa e administrar lentamente a solução via intravenosa com o conjunto de infusão fechado (ou agulha descartável).



Reconstituição do pó para preparação da solução para infusão com Baxject II Hi-Flow:

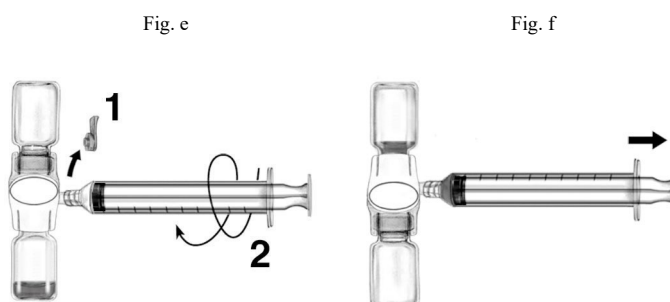
1. Aquecer o frasco fechado de diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente (15°C a 25°C), por exemplo usando banho de água por alguns minutos (máximo 37°C), se necessário.
2. Remover a tampa protetora do frasco contendo pó e do frasco de diluente e desinfetar a tampa de borracha de ambos os frascos. Colocar os frascos sobre uma superfície plana.

3. Abrir a embalagem do Baxject II Hi-Flow retirando a tampa de proteção sem tocar no conteúdo da embalagem (Fig. a). Não remover o sistema de transferência da embalagem neste momento.
4. Virar a embalagem e inserir a ponta de plástico transparente na tampa de borracha do frasco do diluente (Fig. b). Agora remover a embalagem do Baxject II Hi-Flow (Fig. c). Não remover a tampa protetora azul do Baxject II Hi-Flow.
5. Agora inverter o sistema, que consiste do Baxject II Hi-Flow e o frasco de diluente, de tal maneira que o frasco de diluente fique na parte de cima. Pressionar a ponta roxa do Baxject II Hi-Flow contra a tampa do frasco de FEIBA. O diluente é extraído do frasco de FEIBA por vácuo (Fig. d).
6. Agitar todo o sistema suavemente até que o pó esteja dissolvido. Certificar-se de que FEIBA esteja completamente dissolvido, senão o material ativo ficará retido no filtro do sistema.



Infusão

1. Remover a tampa protetora azul do Baxject II Hi-Flow. Firmemente conectar a seringa no Baxject II Hi-Flow. **NÃO RETIRAR O AR DE DENTRO DA SERINGA** (Fig. e). A fim de garantir a conexão firme entre a seringa e Baxject II Hi-Flow, o uso de uma seringa *luer lock* é altamente recomendado (virar a seringa no sentido horário até a posição de parada durante a montagem).
2. Inverter o sistema de modo que o produto dissolvido esteja na parte de cima. Passar o produto dissolvido para dentro da seringa puxando lentamente o êmbolo para trás e garantir que a conexão firme entre Baxject II Hi-Flow e a seringa seja mantida durante todo o processo (Fig. f).
3. Desconectar a seringa.
4. Se ocorrer a formação de espuma na seringa, esperar até que a espuma desapareça. Administrar lentamente a solução por via intravenosa, com o conjunto de infusão fechado (ou agulha descartável).



FEIBA 50 U/mL:

- FEIBA deve ser administrado como uma injeção ou infusão intravenosa. A taxa de administração deve garantir o conforto do paciente e não deve exceder um máximo de 2 U/kg de peso corpóreo por minuto.

FEIBA 100 U/mL:

- FEIBA deve ser administrado como uma injeção ou infusão intravenosa. A taxa de administração deve garantir o conforto do paciente e não deve exceder um máximo de 10 U/kg de peso corpóreo por minuto.

É recomendado que toda vez que FEIBA seja administrado para um paciente, o nome e o número de lote do produto seja incluído em seus registros para que seja possível manter uma relação entre o paciente e o número de lote do produto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

FEIBA pode precipitar reações de hipersensibilidade do tipo alérgica que incluem urticária, angioedema, manifestações gastrointestinais, broncoespasmo e hipotensão; estas reações podem ser graves e podem ser sistêmicas (por exemplo, anafilaxia com urticária e angioedema, broncoespasmo e choque circulatório).

As reações adversas apresentadas a seguir foram relatadas no período de pós-comercialização, bem como de dois estudos de FEIBA no tratamento de episódios hemorrágicos em pacientes adultos e pediátricos com hemofilia A ou B e inibidores aos fatores VIII ou IX. Um estudo também envolveu pacientes com hemofilia adquirida com inibidores ao fator VIII (2 a 49 pacientes). As reações do terceiro estudo comparando a profilaxia com o tratamento em demanda também foram incluídas.

Categoria de acordo com a frequência:

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

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

Muito raro: $< 1/10.000$

Desconhecido: não pode ser estimado pelos dados disponíveis.

Tabela 2. Reações adversas ao medicamento

Classe de órgãos	Reação adversa (termo preferido MedDRA)	Frequência*
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Coagulação Intravascular Disseminada (CID)	Desconhecido
	Aumento do título de inibidor (resposta anamnética) ^a	Desconhecido
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade ^c	Comum
	Urticária	Desconhecido
	Reação anafilática	Desconhecido
Distúrbios do sistema nervoso	Parestesia	Desconhecido
	Hipostesia	Desconhecido
	Acidente vascular cerebral trombótico	Desconhecido
	Acidente vascular cerebral embólico	Desconhecido
	Cefaleia ^c	Comum
	Sonolência	Desconhecido
	Tonturas ^b	Comum
	Disgeusia	Desconhecido
Distúrbios cardíacos	Enfarte cardíaco	Desconhecido
	Taquicardia	Desconhecido
Distúrbios vasculares	Trombose	Desconhecido
	Trombose venosa	Desconhecido
	Trombose arterial	Desconhecido
	Embolia (complicações tromboembólicas)	Desconhecido
	Hipotensão ^c	Comum
	Hipertensão	Desconhecido
	Rubor	Desconhecido
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Embolia pulmonar	Desconhecido
	Broncoespasmo	Desconhecido
	Sibilos	Desconhecido
	Tosse	Desconhecido
	Dispneia	Desconhecido
Distúrbios gastrointestinais	Vômito	Desconhecido
	Diarreia	Desconhecido
	Desconforto abdominal	Desconhecido
	Náusea	Desconhecido
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Sensação de dormência no rosto	Desconhecido
	Angioedema	Desconhecido
	Urticária	Desconhecido
	Prurido	Desconhecido
	Erupção cutânea ^c	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor no local da injeção	Desconhecido
	Mal-estar	Desconhecido
	Sensação de calor	Desconhecido
	Calafrios	Desconhecido
	Pirexia	Desconhecido
	Dor no peito	Desconhecido
	Desconforto no peito	Desconhecido
Investigações	Queda na pressão arterial	Desconhecido
	Anticorpos de superfície de Hepatite B positivo ^c	Comum
	Aumento dos níveis de dímeros D de fibrina	Desconhecido

*Não é possível uma frequência precisa a partir dos dados disponíveis.

^a Aumento do título de inibidores (resposta anamnética) é o aumento dos títulos de inibidores previamente existentes que ocorrem após a administração de FEIBA.

^b Reação adversa relatada nos estudos originais e profilaxia. A frequência mostrada é apenas o estudo de profilaxia.

^c Reação adversa relatada no estudo de profilaxia. A frequência é mostrada a partir do estudo de profilaxia

Reações de classe

Outros sintomas de reações de hipersensibilidade a produtos derivados de plasma incluem letargia e agitação.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE



O risco de eventos trombóticos e tromboembólicos (incluindo CID, enfarte do miocárdio, trombose venosa e embolia pulmonar) pode ser aumentado com doses elevadas de FEIBA. Alguns dos eventos tromboembólicos relatados ocorreram com doses acima de 200 U/kg ou com pacientes com outros fatores de risco para eventos tromboembólicos. Se forem observados sinais ou sintomas de eventos trombóticos e tromboembólicos, a infusão deve ser interrompida imediatamente e devem ser iniciadas medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0639.0298

Farm. Resp.: Alex Bernacchi CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.

Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado por:

Takeda Manufacturing Austria AG, Viena, Áustria

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/05/2024.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



FEB_0524_0624_VPS



FEIBA[®]

(complexo protrombínico parcialmente ativado)

Ministério da Saúde

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

500 U, 1000 U, 2500 U

FEIBA®

complexo protrombínico parcialmente ativado

APRESENTAÇÕES

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 500 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 500 unidades de FEIBA, liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 5 mL de diluente (água para injetáveis).
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 500 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 500 unidades de FEIBA, pó liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 10 mL de diluente (água para injetáveis).
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 500 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 500 unidades de FEIBA, pó liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 10 mL de diluente (água para injetáveis);
- Conjunto de reconstituição e infusão.

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 500 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 500 unidades de FEIBA, pó liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 20 mL de diluente (água para injetáveis);
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 500 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 500 unidades de FEIBA, pó liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 20 mL de diluente (água para injetáveis);
- Conjunto de reconstituição e infusão.

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 1000 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 1.000 unidades de FEIBA, liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 10 mL de diluente (água para injetáveis).
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 1.000 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 1.000 unidades de FEIBA, pó liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 20 mL de diluente (água para injetáveis);
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 1.000 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 1.000 unidades de FEIBA, pó liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 20 mL de diluente (água para injetáveis);
- Conjunto de reconstituição e infusão.

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 2.500 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 2.500 unidades de FEIBA, liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 25 mL de diluente (água para injetáveis).
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 2.500 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 2.500 unidades de FEIBA, pó liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 50 mL de diluente (água para injetáveis);
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

FEIBA

complexo protrombínico parcialmente ativado 2.500 U

Embalagem com:

- Frasco-ampola contendo 2.500 unidades de FEIBA, pó liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 50 mL de diluente (água para injetáveis);
- Conjunto de reconstituição e infusão.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de FEIBA - complexo protrombínico parcialmente ativado, após reconstituição do pó liofilizado, contém:

	500 U*	500 U*	500 U*	1000 U*	1000 U*	2500 U*	2500 U*
complexo protrombínico parcialmente ativado	500 U	500 U	500 U	1000 U	1000 U	2500 U	2500
concentração do complexo protrombínico parcialmente ativado	25 U/mL	50 U/mL	100 U/mL	50 U/mL	100 U/mL	50 U/mL	100 U/mL
água para injetáveis	20 mL	10 mL	5 mL	20 mL	10 mL	50 mL	25 mL

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio e água para injetáveis.

FEIBA também contém os fatores II, IX e X principalmente na forma não ativada bem como o fator VII na forma ativada. O antígeno coagulante do fator VIII (F VIII:Ag) se encontra presente numa concentração de até 0,1 U/1 U de FEIBA. Os fatores do sistema calicreína-cinina se encontram presentes somente em pequenas quantidades, ou até mesmo ausentes.

* Uma solução contendo 1 unidade de FEIBA reduz o Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (TTPa), de um Plasma com Inibidor de Fator VIII, a 50% do valor de referência (valor em branco).

1. INDICAÇÕES

FEIBA é indicado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em pacientes portadores de hemofilia A ou B com inibidores.

Além disso, FEIBA pode ser usado para o tratamento e profilaxia de hemorragias em pacientes não portadores de hemofilia que desenvolveram inibidores para fatores VIII, IX e XI.

Existem relatos isolados sobre o uso de FEIBA no tratamento de pacientes com inibidores adquiridos para os fatores X e XIII.

FEIBA é utilizado também em combinação com o concentrado de fator VIII para uma terapia contínua de longo prazo, objetivando conseguir uma completa e permanente eliminação do inibidor do fator VIII, com o propósito de permitir o tratamento regular com concentrado de fator VIII, como ocorre em pacientes sem inibidor (imunotolerância).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Controle e Prevenção de Episódios Hemorrágicos

A eficácia do FEIBA no tratamento de episódios hemorrágicos foi demonstrada por dois ensaios clínicos prospectivos.

O primeiro estudo foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego comparando o efeito de FEIBA com um concentrado de complexo de protrombina não ativado em 15 indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII. Os critérios de inclusão incluíram histórico de inibidores de títulos elevados, status de alta resposta, mais de 1 episódio de sangramento por mês no ano anterior e nenhum sinal de insuficiência hepática. Foram tratados um total de 150 episódios hemorrágicos, incluindo 117 sangramentos articulares, 20 musculoesqueléticos e 4 mucocutâneos. Uma dose única de 88 U por kg de peso corporal foi utilizada uniformemente para os tratamentos com FEIBA. Um segundo tratamento foi permitido para sangramentos musculares após 12 horas e 6 horas após sangramentos mucocutâneos, se necessário.

Os pacientes e os investigadores do estudo avaliaram a eficácia hemostática com base em uma escala com os níveis eficaz, parcialmente eficaz, ineficaz ou incerto. Os critérios para avaliação da eficácia foram intensidade da dor, melhora subjetiva, circunferência do músculo ou articulação, restrição da mobilidade articular, cessação do sangramento aberto, início do ressangramento e quantidade e natureza dos analgésicos. FEIBA foi eficaz em 41% e parcialmente eficaz em 25% dos episódios

(ou seja, eficácia combinada de 66%), enquanto o concentrado de complexo de protrombina foi classificado como eficaz em 25% e parcialmente eficaz em 21% dos episódios (ou seja, eficácia combinada de 46%).

O segundo estudo com FEIBA foi um estudo multicêntrico randomizado e prospectivo. Este estudo foi conduzido em 44 pacientes com hemofilia A com inibidores, 3 pacientes com hemofilia B com inibidores e 2 pacientes com inibidor do fator VIII adquirido. O estudo foi desenhado para avaliar a eficácia de FEIBA no tratamento de episódios de hemorragias articulares, membranas mucosas, musculocutâneas e de emergência, como hemorragias do sistema nervoso central e hemorragias cirúrgicas. Os critérios de inclusão utilizados incluíram idade (> 4 anos), histórico de título de inibidor ≥ 4 Unidades Bethesda (BU) e ausência de doença hepática crônica. Os indivíduos foram excluídos se tivessem histórico de eventos tromboembólicos ou reações alérgicas ao FEIBA.

Quarenta e nove (49) pacientes com títulos de inibidores superiores a 5 BU foram incluídos em nove centros de hemofilia cooperantes. Os indivíduos foram tratados com 50 U por kg de peso corporal, repetidos em intervalos de 12 horas (intervalos de 6 horas em sangramentos de membrana mucosa), se necessário. Um total de 489 infusões foram administradas para o tratamento de 165 episódios hemorrágicos (102 articulares, 33 musculares e de tecidos moles, 20 membranas mucosas e 10 sangramentos de emergência, incluindo 3 sangramentos do sistema nervoso central e 4 procedimentos cirúrgicos). O sangramento foi controlado em 153 episódios (93%). Em 130 (78%) dos episódios, a hemostasia foi alcançada com uma ou mais infusões em 36 horas. Destes, 36% foram controlados com uma infusão em 12 horas. Adicionalmente 14% dos episódios responderam após mais de 36 horas.

O estudo FENOC (FEIBA NovoSeven Comparison) prospectivo, randomizado, multicêntrico (N=66) comparou a eficácia hemostática de uma dose de FEIBA à 2 doses de fator VII ativado recombinante (rFVIIa) em pacientes com hemofilia com inibidores (>5 BU).

Sangramentos pós-traumáticos ou sangramentos espontâneos principalmente no tornozelo, joelho ou cotovelo foram avaliados. O efeito hemostático foi avaliado 2, 6, 12, 24, 36 e 49 horas após o tratamento. Quarenta e oito pacientes completaram ambos os tratamentos e foram avaliados quanto à eficácia. Seis horas após o tratamento, 80,9% dos pacientes tratados com FEIBA e 78,7% dos pacientes tratados com rFVIIa apresentaram controle do sangramento.⁽¹⁾

Vários estudos têm investigado a eficácia de FEIBA em hemorragias de mucosa e na articulação. No estudo do Sjamsoedin (1981)⁽²⁾ uma dose única de FEIBA foi eficaz no estancamento de episódios de hemorragia em 64% dos casos. Dois estudos prospectivos de Hilgartner et al (1983)⁽³⁾ e 1990⁽⁴⁾ mostraram que FEIBA foi altamente eficaz no controle da hemorragia em 93% e 88% dos pacientes, respectivamente. Na análise retrospectiva de dados franceses (Negrier et al, 1997)⁽⁵⁾ em 60 pacientes, FEIBA foi considerado como excelente em 81,3% dos casos e a eficácia nos sangramentos articulares foi de 81,9% após somente uma ou duas infusões.

A eficácia de FEIBA foi mostrada em estudos prospectivos e retrospectivos em uma variedade de formas de tratamento. Gomperts et al (2004)⁽⁶⁾ apresentou dados de eficácia em diferentes tratamentos – tratamento domiciliar (82%), pacientes não cirúrgicos internados (80%), profilaxia (70%) e cirurgia (90%).

Profilaxia de Rotina

Em um ensaio clínico multicêntrico, aberto, prospectivo e randomizado que comparou pacientes que receberam FEIBA para profilaxia com pacientes que receberam FEIBA para tratamento sob demanda, 36 pacientes com hemofilia A e B com inibidores do fator VIII ou IX foram analisados na intenção de análise do tratamento. A população do estudo incluiu 29 (80,6%) caucasianos, 3 (8,3%) asiáticos, 2 (5,6%) negros/afro-americanos e 2 (5,6%) outros. Os critérios de inclusão incluíram indivíduos com histórico de inibidores de títulos altos ou títulos baixos refratários ao aumento da dosagem de fator VIII ou IX, faixa etária entre 4 e 65 anos e indivíduos recebendo agentes de bypass com ≥ 12 sangramentos nos 12 meses anteriores à entrada no estudo. Pacientes com histórico de eventos tromboembólicos, doença hepática sintomática ou contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mL}$, e pacientes que receberam indução de tolerância imunológica ou profilaxia de rotina foram excluídos.

Os indivíduos foram randomizados para receber 12 meses de tratamento profilático ou sob demanda de FEIBA. Dezesete indivíduos randomizados para o braço de profilaxia receberam 85 U/kg de FEIBA em dias alternados. Dezenove indivíduos randomizados para o braço sob demanda receberam FEIBA para o tratamento de episódios hemorrágicos agudos de acordo com a dose e regime de dosagem recomendados. As articulações-alvo foram definidas como ≥ 4 episódios de sangramento em 6 meses. Neste teste, tornozelos, joelhos, cotovelos e quadris foram os locais de articulação alvo. Articulações-alvo pré-existent não foram consideradas como novas articulações-alvo.

A eficácia hemostática para o tratamento de sangramentos agudos foi avaliada em 6 e 24 horas de acordo com uma escala pré-especificada de quatro pontos de excelente, bom, razoável ou nenhum. Uma avaliação de “nenhum” foi considerada uma falha do tratamento. Os critérios para avaliação da eficácia foram alívio da dor, cessação do sangramento e número de infusões necessárias para tratar um sangramento.

Um total de 825 episódios hemorrágicos foram relatados, incluindo 196 ocorridos durante a profilaxia e 629 ocorridos durante a terapia sob demanda. A maioria (78%) dos 794 episódios hemorrágicos classificados quanto à eficácia foram tratados com 1 ou 2 infusões. A eficácia hemostática foi classificada como excelente ou boa para 74% dos episódios hemorrágicos avaliados 6 horas após a infusão e para 87% dos episódios hemorrágicos 24 horas após a infusão. Um total de 19 (2,4%) sangramentos foram classificados como “nenhum” 6 horas após a infusão; 1 sangramento (0,1%) foi classificado como “nenhum” em 24 horas.

A eficácia hemostática para profilaxia de rotina foi avaliada em pacientes que receberam terapia sob demanda.

A taxa média anual de sangramento (ABR – *annual bleed rate*) para o braço sob demanda foi de 28,7 em comparação com 7,9 para o braço de profilaxia, o que representa uma redução de 72% na média de ABR com profilaxia. Quando analisado por local (por exemplo, articular, não articular) e causa do sangramento (por exemplo, espontâneo, traumático), o tratamento profilático com FEIBA resultou em uma redução superior a 50% no ABR. Houve menos pacientes no braço de profilaxia que desenvolveram novas articulações-alvo (7 novas articulações-alvo em 5 pacientes tratados com profilaxia em comparação com

23 novas articulações-alvo em 11 pacientes no braço sob demanda). Articulações-alvo desenvolvidas em dois pacientes no braço sob demanda e três no braço de profilaxia que não relataram articulações-alvo na inscrição no estudo. Um total de 3 de 17 (18%) pacientes não tiveram episódios hemorrágicos na profilaxia. No braço sob demanda, todos os pacientes tiveram um episódio de sangramento.

A ABR por categoria de idade entre os regimes sob demanda e profilaxia é apresentada na Tabela 1. Um paciente adolescente do grupo de regime de profilaxia apresentou uma taxa mais alta de sangramento, possivelmente devido ao aumento da atividade física após a inclusão no estudo.

Tabela 1. Taxa média anual de sangramento (ABR) por idade

Idade	Sob demanda		Profilaxia	
	Número de pacientes	ABR Média	Número de pacientes	ABR Média
Crianças (≥7 a <12 anos)	2	39,3	2	7,7
Adolescent (≥12 a <16 anos)	2	30,9	3	27,5
Adult (≥16 anos)	15	23,9	12	6,9

Referências Bibliográficas:

- (1) Berntorp E., Donfield S., Waters J., et al. The FEIBA NovoSeven comparative study (FENOC) – a randomized evaluation of by- passing agents in hemophilia complicated by inhibitors [abstract]. *Blood*. 2005; 106. Abstract 324.
- (2) Sjamsoedin L.J.M., et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with haemophilia A and antibodies to factor VIII: a double blind clinical trial. *The New England Journal of Medicine*, 1981. 305 (717- 721).
- (3) Hilgartner M. W. and Knatterud, G.L.. The use of factor eight inhibitor by-passing activity (FEIBA Immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. *Blood*, 1983. 61(1):36-40.
- (4) Hilgartner M., et al. Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. *Transfusion*, 1990. 30(1):626-630.
- (5) Negrier, C. et al. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*, 1997. 77:1113-1119.
- (6) Gomperts E., et al. Tolerability of FEIBA treatment in patients with inhibitors. *Haemophilia 2004 World Congress. 2004*. Bangkok, Thailand.
- (7) Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, Grigorian A, Ewenstein B, Wong WY. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2013; DOI 10.1111/hae.12246.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da FEIBA ainda é objeto de discussão científica. FEIBA contém múltiplos componentes, principalmente fatores não ativados II, IX, X e principalmente fator VII ativado. Esses fatores podem interagir com fatores de coagulação do plasma e plaquetas para aumentar a geração de trombina em pacientes hemofílicos com inibidores, levando à hemostasia.

Propriedades farmacodinâmicas

Embora o FEIBA tenha sido desenvolvido no início da década de 70 e a sua atividade *bypass* de inibidores de fator VIII foi comprovada *in vitro*, bem como *in vivo*, o seu modo de ação é ainda objeto de debate científico. FEIBA, como encontrado nos ensaios de atividade, é composto por zimogênios de complexo protrombínico, que são tanto pró-coagulante (protrombina FVII, FIX, FX) e anticoagulante (proteína C) em quantidades relativamente iguais à unidade de potência de FEIBA arbitrária, mas o seu teor de enzima pró-coagulante é relativamente baixo. Desta forma, FEIBA contém as proenzimas dos fatores do complexo protrombínico, sendo apenas uma quantidade pequena dos seus produtos de ativação, sendo o conteúdo de FVIIa o mais elevado.

Trabalhos científicos atuais apontam o desempenho de componentes específicos do complexo protrombínico ativado, protrombina (FII) e fator X ativado (FXa) no modo de ação do FEIBA.

FEIBA controla a hemorragia por indução e facilitação da geração de trombina, um processo pelo qual a formação do complexo protrombinase é crucial. Estudos bioquímicos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o FXa e a protrombina desempenham um papel crítico na atividade de FEIBA. O complexo de protrombinase foi caracterizado como um importante alvo para FEIBA. Além da protrombina e do FXa, FEIBA contém outras proteínas do complexo protrombínico, o que também pode facilitar a hemostasia em pacientes com hemofilia com inibidores.

Tratamento em pacientes com hemofilia B com inibidores

A experiência em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX é limitada devido à raridade da doença. Cinco pacientes com hemofilia B com inibidores foram tratados com FEIBA durante os ensaios clínicos sob demanda, profilaticamente ou para intervenções cirúrgicas:

Em um estudo clínico prospectivo, aberto, randomizado, paralelo, em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores de alta

titulação persistentes (090701, PROOF), 36 pacientes foram randomizados para 12 meses $\pm$ 14 dias de terapia profilática ou sob demanda. Os 17 pacientes, que estavam em tratamento de profilaxia, receberam 85 ± 15 U/kg de FEIBA administrada a cada dois dias e, os 19 pacientes, que estavam em tratamento sob demanda, foram tratados individualmente pelo médico. Dois pacientes com hemofilia B com inibidores foram tratados sob demanda e um paciente com hemofilia B foi tratado sob regime profilático.

A mediana da taxa anual de sangramentos (ABR) para todos os tipos de episódios hemorrágicos em pacientes sob regime profilático (mediana ABR = 7,9) foi menor do que a de pacientes no regime sob demanda (mediana ABR = 28,7), o que equivale a 72,5% de redução nos ABRs medianos entre os grupos de tratamento.

Em outro estudo completo de vigilância, prospectivo, não intervencional, sobre a utilização perioperatória de FEIBA (PASS-INT-003, SURF), um total de 34 procedimentos cirúrgicos foram realizados em 23 pacientes. A maioria dos pacientes (18) apresentava hemofilia A congênita com inibidores, dois eram pacientes com hemofilia B com inibidores e três eram pacientes com hemofilia A adquirida com inibidores. A duração da exposição à FEIBA variou de 1 a 28 dias, com uma média de 9 dias e uma mediana de 8 dias. A dose média acumulada foi de 88,347 U e a dose mediana foi de 59,000 U. Para os pacientes com hemofilia B com inibidores, o maior período de exposição ao FEIBA foi de 21 dias e a dose máxima aplicada foi de 7324 U. Além disso, estão disponíveis 36 relatos em que FEIBA foi utilizado para o tratamento e prevenção de episódios de sangramento em pacientes com hemofilia B com inibidores ao fator IX (24 pacientes com hemofilia B com inibidores foram tratados sob demanda, 4 pacientes com hemofilia B com inibidores foram tratados profilaticamente e 8 pacientes com hemofilia B com inibidores foram tratados durante procedimentos cirúrgicos).

Há também relatos isolados sobre o uso de FEIBA no tratamento de pacientes com inibidores adquiridos aos fatores X, XI e XIII.

Propriedades farmacocinéticas

FEIBA é composto de diferentes fatores de coagulação com variados tempos de meia-vida para os componentes individuais. As propriedades farmacocinéticas de FEIBA não foram formalmente estudadas em humanos.

Carcinogênese, mutagênese e toxicidade reprodutiva

Proteínas plasmáticas humanas não são conhecidas por causar efeitos tumorais ou mutagênicos. Por esta razão, estudos experimentais, particularmente em espécies heterólogas, não foram realizados.

Toxicologia animal e/ou farmacológica

Com base em estudos de toxicidade aguda em camundongos e ratos com doses superiores à dose diária máxima em humanos (ou seja, superior a 200 U/kg de peso corporal), pode-se concluir que os efeitos adversos relacionados ao FEIBA são principalmente o resultado da hipercoagulação induzida pelas propriedades farmacológicas do produto.

O teste de toxicidade de dose repetida em animais é impraticável devido à interferência com o desenvolvimento de anticorpos para proteínas heterólogas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FEIBA não deve ser utilizado nas seguintes situações, se estiverem disponíveis alternativas terapêuticas para FEIBA:

- Hipersensibilidade ao produto ou a qualquer um dos componentes;
- Coagulação Intravascular Disseminada (CID); e/ou
- Trombose ou embolia aguda (incluindo infarto do miocárdio).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Risco de eventos trombóticos e tromboembólicos

Eventos trombóticos e tromboembólicos, incluindo Coagulação Intravascular Disseminada (CID), trombose venosa, embolia pulmonar, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, tem ocorrido ao longo do tratamento com FEIBA.

Alguns desses eventos ocorreram com doses acima de 200 U/ kg/dia ou em pacientes com outros fatores de risco (incluindo CID, doença aterosclerótica avançada, lesão por esmagamento ou septicemia) para eventos tromboembólicos. O tratamento concomitante com fator VIIa recombinante provavelmente aumenta o risco de desenvolvimento de um evento tromboembólico. O risco de eventos trombóticos e tromboembólicos pode ser aumentado com doses elevadas de FEIBA.

A possível presença de tais fatores de risco deve ser sempre considerada em pacientes com hemofilia congênita e adquirida.

FEIBA deve ser utilizado com cautela e, somente se, não existem alternativas terapêuticas em pacientes com um risco aumentado de complicações tromboembólicas. Estes incluem, mas não está limitado a pacientes com uma história de doença coronária cardíaca, doença hepática, CID, trombose arterial ou venosa, imobilização pós-operatória, pacientes idosos e recém-nascidos.

Microangiopatia trombótica (MAT) não foi reportada nos estudos clínicos de FEIBA. Casos de MAT foram reportados em um estudo clínico de emicizumabe, no qual os pacientes receberam FEIBA como parte do regime de tratamento para hemorragias (veja seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS na bula local de emicizumabe, veja também: Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017;377:809-818). A segurança e eficácia de FEIBA para hemorragia em pacientes recebendo emicizumabe não foram estabelecidas. Considere os riscos e benefícios caso FEIBA deva ser usado em pacientes recebendo profilaxia com emicizumabe. Se o tratamento com FEIBA for considerado necessário para pacientes recebendo emicizumabe, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente por seus médicos.

Se forem observados sinais ou sintomas de eventos trombóticos e tromboembólicos, a infusão deve ser interrompida imediatamente e devem ser iniciadas medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas.

Não deve ser excedida uma única dose de 100 U/kg de peso corporal e dose diária de 200 U/kg de peso corporal, a menos que a gravidade do sangramento justifique a utilização de doses maiores.

Quando utilizado para parar o sangramento, o produto deve ser administrado apenas durante o tempo absolutamente necessário para alcançar o objetivo terapêutico.

Reações de hipersensibilidade

FEIBA pode precipitar reações de hipersensibilidade do tipo alérgica que incluem urticária, angioedema, manifestações gastrointestinais, broncoespasmo e hipotensão; estas reações podem ser graves e podem ser sistêmicas (por exemplo, anafilaxia com urticária e angioedema, broncoespasmo e choque circulatório). Outras reações de infusão, tais como calafrios, pirexia e hipertensão também foram reportadas.

Os pacientes devem estar informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade, por exemplo, eritema, erupções cutâneas, urticária generalizada, prurido, dificuldades respiratória/dispneia, sensação de aperto no peito, mal estar geral, tontura e queda da pressão arterial ou até hipersensibilidade alérgica (choque anafilático).

Ao primeiro sinal ou sintoma de uma reação à infusão/reação de hipersensibilidade, a administração de FEIBA deve ser interrompida e devem ser iniciados cuidados médicos conforme adequado.

Quando for considerada a reexposição a FEIBA em pacientes com suspeita de hipersensibilidade ao produto ou qualquer um de seus componentes, o benefício esperado e o risco da reexposição devem ser cuidadosamente ponderados, levando em conta o tipo de hipersensibilidade conhecida ou suspeita (alérgica ou não alérgica), incluindo a terapia corretiva e/ou preventiva ou agentes terapêuticos alternativos.

Transmissão de agentes infecciosos

Medidas padrão para a prevenção de infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, triagem das doações individuais e de *pools* de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como HIV, HBV e HCV, e para o vírus não envelopado HAV. As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não envelopado, como o parvovírus B19. A infecção pelo parvovírus B19 pode ser grave em mulheres grávidas (infecção fetal) e em indivíduos com imunodeficiência ou aumento da eritropoiese (por exemplo, anemia hemolítica).

Deve ser considerada a vacinação adequada (Hepatite A e B) para pacientes que recebem regularmente/repetidamente produtos derivados do plasma humano, incluindo FEIBA.

Monitoramento da terapia

Não devem ser excedidas as doses individuais de 100 U/kg de peso corporal e doses diárias de 200 U/kg de peso corporal. Os pacientes recebendo 100 U/kg de peso corporal ou mais devem ser monitorados cuidadosamente, particularmente para o desenvolvimento de CID e/ou isquemia coronária aguda e por outros sintomas de eventos trombóticos ou tromboembólicos. As doses altas de FEIBA devem ser administradas apenas quando estritamente necessárias – a fim de cessar a hemorragia.

Se ocorrerem alterações clinicamente significativas na pressão arterial ou frequência cardíaca, desconforto respiratório, tosse ou dor no peito, a infusão deve ser interrompida imediatamente e devem ser iniciadas medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas. Parâmetros laboratoriais significativos para CID são diminuição de fibrinogênio, diminuição na contagem de trombócitos e/ou presença de produtos de degradação de fibrina/fibrinogênio (FDP). Outros parâmetros para CID são um tempo de trombina claramente prolongado, tempo de protrombina ou TTPa. Em pacientes com hemofilia com inibidores de fator VIII ou com inibidores adquiridos aos fatores VIII, IX e/ou XI, o TTPa é prolongado pela doença subjacente.

Os pacientes com hemofilia com inibidores de fator VIII ou com inibidores adquiridos aos fatores de coagulação, que são tratados com FEIBA, podem ter um aumento na tendência para hemorragias, bem como aumento do risco de trombose, ao mesmo tempo.

Exames laboratoriais e eficácia clínica

Testes *in vitro*, tais como TTPa e o tempo total de coagulação do sangue como prova de eficácia, podem não se correlacionar com o quadro clínico. Portanto, as tentativas de normalizar esses valores através do aumento da dose de FEIBA podem não ser bem sucedidas, e devem ser fortemente descartadas devido ao possível risco de desencadear uma CID através de uma overdose.

Importância da contagem de trombócitos

Se a resposta ao tratamento com FEIBA for inadequada, é recomendada a realização de uma contagem de trombócitos, uma vez que é necessário um número suficiente de trombócitos funcionalmente intactos para a eficácia de FEIBA.

Precauções

Complicações trombóticas e tromboembólicas

Nas seguintes situações, FEIBA deve ser administrado somente se não for esperada nenhuma reação ao tratamento com fator de coagulação concentrado adequado – por exemplo, no caso de um título de inibidor elevado e no caso de hemorragia com risco de vida ou risco de sangramento (por exemplo, pós-traumática ou pós-operatório):

- Coagulação Intravascular Disseminada (CID): resultados laboratoriais e/ou sintomas clínicos.
- Lesão hepática: devido ao clearance tardio de fatores de coagulação ativados, os pacientes com insuficiência hepática possuem maior risco de desenvolver CID.
- Doença cardíaca coronária, trombose e/ou embolia aguda.

Os pacientes que recebem FEIBA devem ser monitorados para o desenvolvimento de CID, isquemia coronária aguda, e sinais e sintomas de outros eventos trombóticos ou tromboembólicos. Aos primeiros sinais ou sintomas de eventos trombóticos e tromboembólicos, a infusão deve ser interrompida imediatamente e devem ser iniciadas medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas.

Resposta contraditória ao agente *Bypass*

Devido aos fatores específicos do paciente, a resposta a um agente de *bypass* pode variar, e em uma determinada situação de sangramento, pacientes com resposta insuficiente a um agente podem responder a outro agente. No caso de resposta insuficiente a um agente *bypass*, deve ser considerado o uso de outro agente.

Respostas anamnéticas

A administração de FEIBA em pacientes com inibidores pode resultar inicialmente em um aumento "anamnético" dos níveis de inibidor. Após a continuação da administração de FEIBA, os inibidores podem diminuir ao longo do tempo. Os dados clínicos e publicados sugerem que a eficácia de FEIBA não é reduzida.

Interferência em exames laboratoriais

Após a administração de doses elevadas de FEIBA, o aumento transitório de anticorpos de superfície da Hepatite B transferidos passivamente pode resultar em interpretações errôneas de resultados positivos nos testes sorológicos.

FEIBA contém o grupo sanguíneo isohemaglutinina (anti-A e anti-B). A transmissão passiva de anticorpos contra antígenos de eritrócitos (por exemplo: A, B, D) pode interferir com alguns testes sorológicos para anticorpos de células vermelhas, como o teste antiglobulina (teste de Coombs).

Pacientes pediátricos

Relatos de casos e dados limitados de ensaios clínicos sugerem que FEIBA pode ser administrado em crianças menores de 6 anos de idade. O mesmo regime posológico dos adultos deve ser adaptado às condições clínicas da criança.

Pacientes idosos

Há apenas dados limitados de ensaios clínicos com uso de FEIBA em pacientes idosos.

Uso profilático em pacientes com Hemofilia B com inibidores

Devido à raridade da doença, estão disponíveis apenas dados clínicos limitados para a profilaxia de sangramento em pacientes com hemofilia B (relatos da literatura, n = 4, e dados clínicos em profilaxia, estudo 090701, n = 1).

Conteúdo de sódio

A quantidade de sódio em sua dose diária máxima pode exceder a recomendação diária permitida para pacientes em uma dieta de baixa quantidade de sódio. Para estes pacientes, a quantidade de sódio do produto deve ser calculada e tomada em consideração no momento da determinação da quantidade de ingestão de sódio.

FEIBA 25 U/mL

– 500 U/20 mL: FEIBA contém 80 mg de sódio por frasco-ampola, equivalente a 4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (Organização Mundial de Saúde) de 2 g de sódio para um adulto.

FEIBA 50 U/mL

– 500 U/10 mL: FEIBA contém 40 mg de sódio por frasco-ampola, equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

– 1000 U/20 mL: FEIBA contém 80 mg de sódio por frasco-ampola, equivalente a 4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

– 2500 U/50 mL: FEIBA contém 200 mg de sódio por frasco-ampola, equivalente a 10% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

FEIBA 100 U/mL

– 500 U/5 mL: FEIBA contém 40 mg de sódio por frasco-ampola, equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

– 1000 U/10 mL: FEIBA contém 80 mg de sódio por frasco-ampola, equivalente a 4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

– 2500 U/25 mL: FEIBA contém 200 mg de sódio por frasco-ampola, equivalente a 10% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas

FEIBA não tem, ou tem insignificante, influência sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Não existem dados suficientes sobre a utilização de FEIBA em mulheres grávidas ou lactantes. Os médicos devem ponderar os potenciais riscos e só prescrever FEIBA se claramente necessário, levando em consideração que a gravidez e o período pós-parto podem aumentar o risco de eventos tromboembólicos, e várias complicações da gravidez estão associados ao aumento do risco de CID.

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com FEIBA, e os efeitos de FEIBA na fertilidade não foram estabelecidos em ensaios clínicos controlados.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados do uso combinado ou sequencial de FEIBA e fator VIIa recombinante, emicizumabe ou antifibrinolíticos. A possibilidade de eventos tromboembólicos deve ser considerada quando antifibrinolíticos sistêmicos, tais como o ácido tranexâmico e aminocapróico, são utilizados durante o tratamento com FEIBA. Portanto, antifibrinolíticos não devem ser utilizados durante aproximadamente 6 a 12 horas após a administração de FEIBA.

Em casos de uso concomitante com rFVIIa, uma potencial interação medicamentosa não pode ser excluída de acordo com os dados disponíveis *in vitro* e observações clínicas (potencialmente resultando em eventos adversos, tais como um evento tromboembólico).

Experiências de um estudo clínico de emicizumabe sugerem que pode existir uma potencial interação medicamentosa quando FEIBA for utilizado como parte do regime de tratamento para hemorragia (veja seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, 9. REAÇÕES ADVERSAS na bula local de emicizumabe, veja também: Oldenburg et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:809-818).

FEIBA não deve ser administrado com outros medicamentos, com exceção do diluente que acompanha o produto.

Como ocorre com todos os outros fatores de coagulação, a eficácia e a tolerância do medicamento podem ser prejudicadas por mistura com outros medicamentos. É aconselhável enxaguar um acesso venoso comum com uma solução adequada, como por exemplo, solução salina isotônica, antes e depois da administração de FEIBA.

Os fatores de coagulação derivados do plasma humano podem ser adsorvidos pelas superfícies internas de certos tipos de dispositivos de injeção / infusão. Se isso acontecesse, resultaria em falha na terapia. Portanto, somente dispositivos de infusão de plástico aprovados podem ser usados com FEIBA.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. Proteger da luz. Não congelar.

FEIBA, pó liofilizado e diluente, tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

FEIBA 25 U/mL e 50 U/mL apresenta-se sob a forma de pó liofilizado branco ou quase branco a verde pálido. O pH da solução pronta para uso é entre 6,8 e 7,6.

FEIBA 100 U/mL apresenta-se sob a forma de pó liofilizado branco ou quase branco a verde pálido. O pH da solução pronta para uso é entre 6,5 e 7,3.

Após preparo, a injeção ou infusão da solução deve ser iniciada imediatamente e deve ser administrada completamente dentro de três horas após a reconstituição. Não refrigerar após a reconstituição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência no tratamento de distúrbios de coagulação.

POSOLOGIA

A dosagem e a duração da terapia dependem da gravidade do distúrbio hemostático, da localização e extensão da hemorragia e da condição clínica do paciente.

A dosagem e frequência da administração devem ser sempre orientadas individualmente de acordo com a eficácia clínica.

Como regra geral, recomenda-se uma dose de 50 a 100 U de FEIBA por kg de peso corpóreo, sem exceder dose individual de 100 U/kg de peso corpóreo e dose máxima diária de 200 U/kg de peso corpóreo, a menos que a gravidade do sangramento justifique a utilização de doses maiores.

MONITORAMENTO

Em caso de resposta inadequada ao tratamento, é recomendado realizar contagem de plaquetas, uma vez que um número adequado de plaquetas funcionalmente intactas é necessário para a eficácia do produto. Devido ao complexo mecanismo de ação, não está disponível um monitoramento direto do princípio ativo. Testes de coagulação como o tempo de coagulação do sangue total (em inglês WBCT), tromboelastograma (TEG, valor r) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), geralmente mostram apenas uma pequena redução e não necessariamente correlaciona com a eficácia clínica. Portanto, esses testes tem um significado pequeno no monitoramento da terapia com FEIBA. Testes hemostáticos globais como tromboelastograma (TEG) ou teste de geração de trombina (TGA) podem ser ferramentas úteis no monitoramento e otimização do tratamento.

Pacientes pediátricos

A experiência em crianças menores de 6 anos de idade é limitada; o mesmo regime posológico dos adultos deve ser adaptado às condições clínicas da criança.

Hemorragias espontâneas

Hemorragia articular, muscular e de tecidos moles

Nos casos de hemorragias leves a moderadas, recomenda-se uma dose de 50 – 75 U/kg de peso corpóreo em intervalos de 12 horas. Deve-se dar continuidade ao tratamento até que haja sinais evidentes de melhoria clínica, tais como alívio da dor, redução da inflamação ou a melhora na mobilidade articular.

Nos casos de hemorragia muscular ou de tecido mole, de grande porte, tais como o sangramento retroperitoneal, recomendam-se doses de 100 U/kg de peso corpóreo em intervalos de 12 horas.

Hemorragia da membrana mucosa

Recomenda-se uma dose de 50 U/kg de peso corpóreo administrada a cada 6 horas com monitoramento cuidadoso do paciente (controle visual da hemorragia, medição repetida do hematócrito). Se persistir a hemorragia, a dose pode ser aumentada para 100 U/kg de peso corpóreo, tendo a cautela de não ultrapassar a dose máxima diária de 200 U/kg de peso corpóreo.

Outras hemorragias graves

Em hemorragias graves, tais como sangramentos de SNC, recomenda-se uma dose de 100 U/kg de peso corpóreo em intervalos de 12 horas. Em casos individuais, pode-se administrar FEIBA em intervalos de 6 horas até que se alcance a melhoria clínica evidente. Não ultrapassar a dose máxima diária de 200 U/kg de peso corpóreo.

Cirurgia

Em intervenções cirúrgicas, pode ser administrada uma dose inicial de 100 U/kg de peso corpóreo no pré-operatório, e pode ser administrada dose adicional de 50 – 100 U/kg de peso corpóreo após 6 a 12 horas. Em manutenção de dose no pós-operatório, pode ser administrado 50 – 100 U/kg de peso corpóreo de 6 a 12 horas de intervalo; a dosagem, intervalo entre doses e duração da terapia no pré e pós-operatório são guiadas pela intervenção cirúrgica, condições gerais do paciente e eficácia clínica em cada caso individual. Não ultrapassar a dose máxima diária de 200 U/kg de peso corpóreo.

Profilaxia em pacientes com Hemofilia A com inibidores

Profilaxia de hemorragia em pacientes com inibidor de alto título e hemorragias frequentes após falha na indução de tolerância imunológica (ITI) ou quando um ITI não é considerado: uma dose de 70-100 U/kg de peso corpóreo a cada dois dias é recomendada. Se necessário, a dose deve ser aumentada para 100 U/kg de peso corpóreo por dia ou pode ser diminuída gradualmente.

Profilaxia de hemorragias em pacientes com inibidor de alto título durante uma indução de intolerância (ITI): FEIBA deve ser administrado concomitantemente com a administração do fator VIII, em um intervalo de dosagem de 50 – 100 U/kg de peso corpóreo, duas vezes por dia, até o título do inibidor do fator VIII diminuir para < 2 BU*

*1 unidade de Bethesda é definida como a quantidade de anticorpos que inibe 50% da atividade do fator VIII no plasma incubado (2h a 37°C).

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

A reconstituição de FEIBA deve utilizar técnica asséptica e o produto deve ser reconstituído imediatamente antes da administração. A sua injeção ou infusão deve ser iniciada imediatamente (uma vez que a preparação não contém conservantes).

Agitar suavemente até que todo material esteja dissolvido. Certifique-se de que FEIBA esteja completamente dissolvido; caso contrário, uma quantidade menor de unidades de FEIBA irá passar pelo filtro do dispositivo.

Após a reconstituição, a solução deve ser inspecionada para presença de partículas e descoloração antes da administração. Não utilizar soluções turvas ou com depósito.

Não reutilizar embalagens abertas.

Não utilizar o produto se a barreira estéril foi violada, se a embalagem estiver danificada ou se mostrar sinais de deterioração.

Usar apenas a água para injetáveis e o dispositivo para reconstituição fornecidos. Se forem utilizados dispositivos diferentes dos fornecidos, assegurar o uso de um filtro adequado com tamanho de poro de pelo menos 149µm.

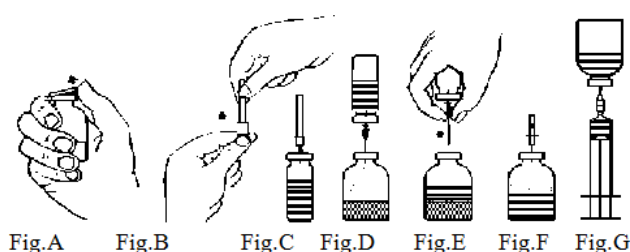
Todo material não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com os requerimentos da legislação local.

Reconstituição do pó para preparação de solução para infusão com agulhas:

1. Aquecer o frasco fechado contendo o diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente ou no máximo 37°C, se necessário.
2. Remover as tampas plásticas protetoras dos frascos do concentrado e do diluente (fig. A) e fazer assepsia das tampas de borracha de ambos os frascos.
3. Abrir a tampa protetora de uma extremidade da agulha de transferência exercendo um movimento de torcer e puxar, removê-la e inserir a agulha exposta através da tampa de borracha do frasco do diluente (fig. B e C).
4. Remover a tampa protetora da outra extremidade da agulha de transferência, tendo o cuidado de não tocar na extremidade exposta.
5. Inverter o frasco de diluente sobre o frasco do concentrado e inserir a extremidade livre da agulha de transferência para dentro do frasco do concentrado (fig. D). O diluente será aspirado para dentro do frasco de concentrado por vácuo.
6. Desconectar os dois frascos removendo a agulha de transferência do frasco do concentrado (fig. E). Agitar suavemente o frasco do concentrado para acelerar a dissolução.
7. Ao se completar a reconstituição do pó, inserir a agulha de aeração (fig. F), e qualquer espuma que tenha se formado desaparecerá. Remover a agulha de aeração.

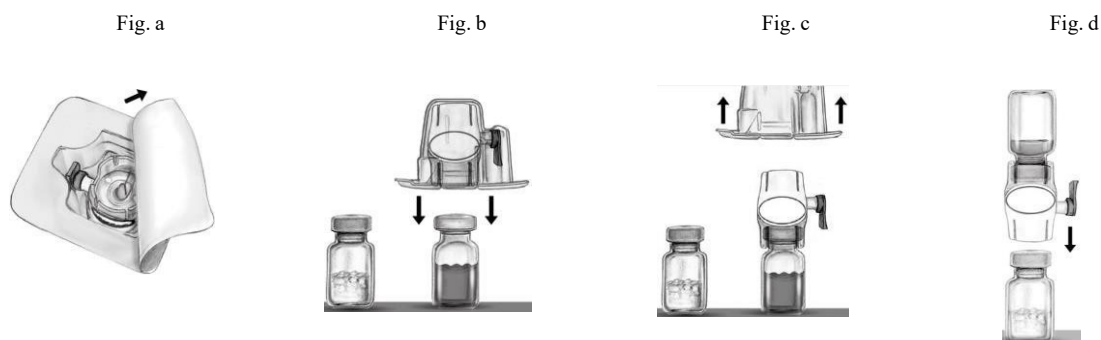
Infusão:

1. Abrir uma extremidade da tampa protetora da agulha com filtro, removê-la e inserir a agulha na seringa descartável esteril (Fig. G).
2. Desconectar a agulha de filtro da seringa e administrar lentamente a solução via intravenosa com o conjunto de infusão fechado (ou agulha descartável).



Reconstituição do pó para preparação da solução para infusão com Baxject II Hi-Flow:

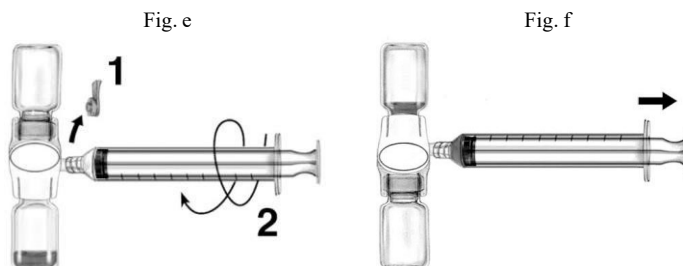
1. Aquecer o frasco fechado de diluente (água para injetáveis) à temperatura ambiente (15°C a 25°C), por exemplo usando banho de água por alguns minutos (máximo 37°C), se necessário.
2. Remover a tampa protetora do frasco contendo pó e do frasco de diluente e desinfetar a tampa de borracha de ambos os frascos. Colocar os frascos sobre uma superfície plana.
3. Abrir a embalagem do Baxject II Hi-Flow retirando a tampa de proteção sem tocar no conteúdo da embalagem (Fig. a). Não remover o sistema de transferência da embalagem neste momento.
4. Virar a embalagem e inserir a ponta de plástico transparente na tampa de borracha do frasco do diluente (Fig. b). Agora remover a embalagem do Baxject II Hi-Flow (Fig. c). Não remover a tampa protetora azul do Baxject II Hi-Flow.
5. Agora inverter o sistema, que consiste do Baxject II Hi-Flow e o frasco de diluente, de tal maneira que o frasco de diluente fique na parte de cima. Pressionar a ponta roxa do Baxject II Hi-Flow contra a tampa do frasco de FEIBA. O diluente é extraído do frasco de FEIBA por vácuo (Fig. d).
6. Agitar todo o sistema suavemente até que o pó esteja dissolvido. Certificar-se de que o FEIBA esteja completamente dissolvido, senão o material ativo ficará retido no filtro do sistema.



Infusão

1. Remover a tampa protetora azul do Baxject II Hi-Flow. Firmemente conectar a seringa no Baxject II Hi-Flow. NÃO RETIRAR O AR DE DENTRO DA SERINGA (Fig. e). A fim de garantir a conexão firme entre a seringa e Baxject II Hi-Flow, o uso de uma seringa luer lock é altamente recomendado (virar a seringa no sentido horário até a posição de parada durante a montagem).
2. Inverter o sistema de modo que o produto dissolvido esteja na parte de cima. Passar o produto dissolvido para dentro da seringa puxando lentamente o êmbolo para trás e garantir que a conexão firme entre Baxject II Hi-Flow e a seringa seja mantida durante todo o processo (Fig. f).
3. Desconectar a seringa.
4. Se ocorrer a formação de espuma na seringa, esperar até que a espuma desapareça. Administrar lentamente a

solução por via intravenosa, com o conjunto de infusão fechado (ou agulha descartável).



FEIBA 25 U/mL e 50 U/mL:

- FEIBA deve ser administrado como uma injeção ou infusão intravenosa. A taxa de administração deve garantir o conforto do paciente e não deve exceder um máximo de 2 U/kg de peso corpóreo por minuto.

FEIBA 100 U/mL:

- FEIBA deve ser administrado como uma injeção ou infusão intravenosa. A taxa de administração deve garantir o conforto do paciente e não deve exceder um máximo de 10 U/kg de peso corpóreo por minuto.

É recomendado que toda vez que FEIBA seja administrado para um paciente, o nome e o número do produto seja incluído em seus registros para que seja possível manter uma relação entre o paciente e o número de lote do produto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

FEIBA pode precipitar reações de hipersensibilidade do tipo alérgica que incluem urticária, angioedema, manifestações gastrointestinais, broncoespasmo e hipotensão; estas reações podem ser graves e podem ser sistêmicas (por exemplo, anafilaxia com urticária e angioedema, broncoespasmo e choque circulatório).

As reações adversas apresentadas a seguir foram relatadas no período de pós-comercialização, bem como de dois estudos de FEIBA no tratamento de episódios hemorrágicos em pacientes adultos e pediátricos com hemofilia A ou B e inibidores aos fatores VIII ou IX. Um estudo também envolveu pacientes com hemofilia adquirida com inibidores ao fator VIII (2 a 49 pacientes). As reações do terceiro estudo comparando a profilaxia com o tratamento em demanda também foram incluídas.

Categoria de acordo com a frequência:

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

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

Muito raro: $< 1/10.000$

Desconhecido: não pode ser estimado pelos dados disponíveis.

Tabela 2. Reações adversas ao medicamento

Classe de órgãos	Reação adversa (termo preferido MedDRA)	Frequência*
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Coagulação Intravascular Disseminada (CID)	Desconhecido
	Aumento do título de inibidor (resposta anamnésica) ^a	Desconhecido
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade ^c	Comum
	Urticária	Desconhecido
	Reação anafilática	Desconhecido
Distúrbios do sistema nervoso	Parestesia	Desconhecido
	Hipostesia	Desconhecido
	Acidente vascular cerebral trombótico	Desconhecido
	Acidente vascular cerebral embólico	Desconhecido
	Cefaleia ^c	Comum
	Sonolência	Desconhecido
	Tonturas ^b	Comum
Distúrbios cardíacos	Disgeusia	Desconhecido
	Enfarte cardíaco	Desconhecido
Distúrbios vasculares	Taquicardia	Desconhecido
	Trombose	Desconhecido
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Trombose venosa	Desconhecido
	Trombose arterial	Desconhecido
	Embolia (complicações tromboembólicas)	Desconhecido
	Hipotensão ^c	Comum
	Hipertensão	Desconhecido
	Rubor	Desconhecido
	Embolia pulmonar	Desconhecido
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo	Desconhecido
	Sibilos	Desconhecido
	Tosse	Desconhecido

	Dispneia	Desconhecido
Distúrbios gastrointestinais	Vômito	Desconhecido
	Diarreia	Desconhecido
	Desconforto abdominal	Desconhecido
	Náusea	Desconhecido
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Sensação de dormência no rosto	Desconhecido
	Angioedema	Desconhecido
	Urticária	Desconhecido
	Prurido	Desconhecido
	Erupção cutânea ^c	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor no local da injeção	Desconhecido
	Mal-estar	Desconhecido
	Sensação de calor	Desconhecido
	Calafrios	Desconhecido
	Pirexia	Desconhecido
	Dor no peito	Desconhecido
	Desconforto no peito	Desconhecido
Investigações	Queda na pressão arterial	Desconhecido
	Anticorpos de superfície de Hepatite B positivo ^c	Comum
	Aumento dos níveis de dímeros D de fibrina	Desconhecido

*Não é possível uma frequência precisa a partir dos dados disponíveis.

^a Aumento do título de inibidores (resposta anamnética) é o aumento dos títulos de inibidores previamente existentes que ocorrem após

a administração de FEIBA.

^b Reação adversa relatada nos estudos originais e profilaxia. A frequência mostrada é apenas o estudo de profilaxia.

^c Reação adversa relatada no estudo de profilaxia. A frequência é mostrada a partir do estudo de profilaxia

Reações de classe

Outros sintomas de reações de hipersensibilidade a produtos derivados de plasma incluem letargia e agitação. Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed disponível no Portal da Anvisa.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O risco de eventos trombóticos e tromboembólicos (incluindo CID, enfarte do miocárdio, trombose venosa e embolia pulmonar) pode ser aumentado com doses elevadas de FEIBA. Alguns dos eventos tromboembólicos relatados ocorreram com doses acima de 200 U/kg ou com pacientes com outros fatores de risco para eventos tromboembólicos. Se forem observados sinais ou sintomas de eventos trombóticos e tromboembólicos, a infusão deve ser interrompida imediatamente e devem ser iniciadas medidas diagnósticas e terapêuticas adequadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0639.0298

Farm. Resp.: Alex Bernacchi CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm.

Jaguariúna-SP

CNPJ/MF: 60.397.775/0001-74

Fabricado por:

Takeda Manufacturing Austria AG, Viena, Áustria

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/05/2024.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



FEB_0524_0624_VPS_MS



Mercado Privado

Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
XX/XX/XXXX	XXXXXX/XX-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/02/2023 e 10/04/2024	0325248/23-5 e 0450328/24-7	36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO – MAIOR 82. ALTERAÇÃO DE INSTRUÇÕES DE USO, PREPARO E ADMINISTRAÇÃO	20/05/2024	Apresentações Composição Características farmacológicas Advertências e precauções Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
23/11/2023	1311475/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/11/2023	1311475/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/11/2023	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
18/10/2022	4834871/22-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2022	1117527/22-1	70207 - MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	28/03/2022	Dizeres Legais	VPS	500 U (agulhas)
26/01/2021	0339713/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2020	2615483/20-8	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/09/2020	Dizeres Legais Apresentações Cuidados de Armazenamento Notificação de Reações Adversas	VPS	500 U (agulhas)

05/08/2020	2590647/20-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
22/11/2018	1105551/18-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Interações Medicamentosas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
27/09/2018	0937529/18-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2017	2138506/17-8	1519 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial	27/08/2018	Apresentações Interações Medicamentosas Cuidados de Armazenamento do Medicamento Reações Adversas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
27/06/2018	0513431/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/12/2017	2329848/17-1	10305 PRODUTO BIOLÓGICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (INCORPORAÇÃO DE EMPRESA)	26/02/2018	Dizeres Legais	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)

12/03/2018	0191912/18-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
07/07/2017	1397004/17-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Correção ortográfica	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
07/06/2017	1129571/17-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2017	0179525/17-4	10303 PRODUTO BIOLÓGICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE ITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA)	03/04/2017	Dizeres Legais	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
06/03/2017	0358740/17-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
19/04/2016	1583224/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Correção de Ortografia	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
18/05/2015	0436755/15-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
22/12/2014	1146294/14-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
28/02/2014	0158140/14-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Reações Adversas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)



Ministério da Saúde

Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
XX/XX/XXXX	XXXXXX/XX-X	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/02/2023 e 10/04/2024	0325248/23-5 e 0450328/24-7	36. ALTERAÇÃO DA DESCRIÇÃO OU COMPOSIÇÃO DO PRODUTO TERMINADO – MAIOR 82. ALTERAÇÃO DE INSTRUÇÕES DE USO, PREPARO E ADMINISTRAÇÃO	20/05/2024	Apresentações Composição Características farmacológicas Advertências e precauções Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e modo de usar	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
23/11/2023	1311475/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/11/2023	1311475/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/11/2023	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
18/10/2022	4834871/22-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2022	1117527/22-1	70207 - MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	28/03/2022	Dizeres legais	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)

26/01/2021	0339713/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2020	2615483/20-8	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/09/2020	Dizeres Legais Cuidados de Armazenamento Notificação de Reações Adversas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
22/11/2018	1105551/18-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Interações Medicamentosas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
27/09/2018	0937529/18-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2017	2138506/17-8	1519 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial	27/08/2018	Apresentações Interações Medicamentosas Cuidados de Armazenamento do Medicamento Reações Adversas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
27/06/2018	0513431/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/12/2017	2329848/17-1	10305 PRODUTO BIOLÓGICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (INCORPORAÇÃO DE EMPRESA)	26/02/2018	Dizeres Legais	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
12/03/2018	0191912/18-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)

07/07/2017	1397004/17-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Correção ortográfica	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
07/06/2017	1129571/17-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/01/2017	0179525/17-4	10303 PRODUTO BIOLÓGICO - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE ITULARIDADE DE REGISTRO (CISÃO DE EMPRESA)	03/04/2017	Dizeres Legais	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
06/03/2017	0358740/17-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
19/04/2016	1583224/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Correção de Ortografia	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
18/05/2015	0436755/15-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
22/12/2014	1146294/14-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)
28/02/2014	0158140/14-6	10463 -PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Reações Adversas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxject II Hi-Flow)