

INFORMACION SUCINTA

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: FEIBA 50 U m/L

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

FEIBA 50 U m/L

Ingrediente activo:

Feiba Factor VIII inhibidor	50U
Como contenido en plasma proteína	20-60 mg

Excipientes:

Cloruro de Sodio	8 mg
Sodio citrato dihidrato	4 mg

Diluyente:

Agua Estéril para inyección	1 mL
-----------------------------	------

FORMA FARMACEUTICA:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

PRESENTACION COMERCIAL:

Caja que contiene :

- 1 vial de Feiba factor VIII inhibidor
- 1 vial de 10 mL de agua estéril para inyección,
- 1 jeringa desechable,
- 1 aguja desechable,

1 aguja de mariposa con pinza,

1 aguja de filtro

1 aguja de transferencia

1 aguja de aireación

O

Caja que contiene:

-1 vial con 500 U / 1000 U / 2500 U de FEIBA en polvo para solución para infusión

- 1 vial con 10 mL / 20 mL / 50 mL de agua para inyección

- 1 BAXJECT II Hi-Flow para reconstitución

- 1 jeringa desechable

- 1 aguja desechable

- 1 aguja de mariposa con pinza

INDICACIONES:

FEIBA es una preparación obtenida de plasma humano que permite la hemostasia, incluso cuando los factores de coagulación individuales están reducidos o ausentes.

FEIBA se usa para el tratamiento de las hemorragias en pacientes con hemofilia A por inhibidores.

FEIBA se usa para el tratamiento de las hemorragias en pacientes con hemofilia B por inhibidores, si no hay otro tratamiento específico disponible.

FEIBA también se usa para la profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia A por inhibidores que han experimentado una hemorragia significativa o que están en alto riesgo de sufrir una hemorragia significativa.

Además, FEIBA se puede usar para el tratamiento de las hemorragias en pacientes no hemofílicos que han adquirido inhibidores contra el factor VIII.

CONTRAINDICACIONES:

Igual que sucede con todos los medicamentos, FEIBA puede causar efectos secundarios, aunque no todos los usuarios los experimentan.

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Hipersensibilidad, dolor de cabeza, mareo, hipotensión, erupción cutánea, anticuerpos de superficie de Hepatitis B positivos.

Efectos secundarios de frecuencia desconocida (no es posible estimar la frecuencia con base en los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Coagulopatía de consumo (CID), aumento del título de inhibidores

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones anafilácticas, urticaria en todo el cuerpo

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento de las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesias), accidente cerebrovascular (accidente cerebrovascular trombótico, accidente cerebrovascular embólico), somnolencia, alteración del sentido del gusto (disgeusia)

Trastornos cardiacos: Ataque al corazón (infarto de miocardio), palpitaciones del corazón (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulo de sangre con descarga hacia el interior de los vasos (eventos tromboembólicos, trombosis venosas y arteriales), elevación de la presión arterial (hipertensión), ruborización

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolismo pulmonar), constricción de las vías aéreas (broncoespasmo), sibilancias, tos, dificultad respiratoria (disnea)

Trastornos gastrointestinales: Vómito, diarrea, malestar abdominal, ganas de vomitar (náuseas)

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento de la cara, hinchazón de la cara, la lengua y los labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo, prurito

Trastornos generales y molestias en el sitio de la inyección: Dolor en el sitio de la inyección, sensación de malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho

Investigaciones: Caída de la presión arterial,

La infusión intravenosa rápida puede causar dolor lancinante y una sensación de adormecimiento de la cara y las extremidades, así como una caída de la presión arterial.

Se observaron infartos de miocardio después de la administración de dosis superiores a la dosis máxima diaria y/o aplicación prolongada y/o presencia de factores de riesgo para tromboembolismo.

Notificación de efectos secundarios

Si usted experimenta algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no enumerado en este folleto. Al notificar los efectos secundarios usted estará contribuyendo a obtener más información sobre la seguridad de este medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO:

Hable con su médico antes de usar FEIBA, porque pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, igual que sucede con todos los productos del plasma que se administran por vía intravenosa. Para poder reconocer una reacción alérgica lo más pronto posible, usted debe estar al tanto de los potenciales síntomas precoces de una reacción de hipersensibilidad como

- eritema (enrojecimiento de la piel)
- erupción cutánea
- aparición de habones en la piel (urticaria)
- prurito en todo el cuerpo
- hinchazón de los labios y la lengua
- dificultad para respirar/disnea
- opresión en el pecho
- indisposición general
- mareo
- caída de la presión arterial

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a los productos derivados del plasma incluyen letargo y agitación.

Si usted observa uno o más de estos síntomas, detenga la infusión de inmediato y comuníquese con su médico cuanto antes. Los síntomas arriba mencionados pueden ser los primeros indicios de un choque anafiláctico. Los síntomas graves requieren tratamiento pronto de emergencia.

Su médico solamente reutilizará FEIBA en pacientes con sospecha de hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes después de ponderar cuidadosamente el beneficio esperado y el riesgo de la reexposición y/o que no sea de esperar una reacción con otra terapia preventiva o agente terapéutico alternativo.

- si usted experimenta grandes cambios en su presión arterial o frecuencia cardiaca, dificultad para respirar, tos o dolor en el pecho, detenga la infusión de inmediato y comuníquese con su médico. Su médico iniciará las medidas apropiadas de diagnóstico y tratamiento.
- en pacientes con hemofilia por inhibidores o inhibidores adquiridos contra los factores de coagulación. Cuando son tratados con FEIBA, estos pacientes pueden tener un aumento de la tendencia hemorrágica y una elevación del riesgo de trombosis al mismo tiempo.

Durante el curso del tratamiento con FEIBA se han presentado eventos trombóticos y tromboembólicos, incluidos coagulación intravascular diseminada (DIC), trombosis venosa, embolismo pulmonar, infarto de miocardio, y accidente cerebrovascular. El uso concomitante de Factor VIIa recombinante probablemente aumente el riesgo de aparición de un evento tromboembólico. Algunos de los eventos tromboembólicos han sobrevenido en caso de tratamiento con altas dosis de FEIBA.

Cuando los medicamentos son hechos de sangre o plasma humanos, se toman ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas incluyen la cuidadosa selección de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de que se excluyen los que están en riesgo de portar infecciones, y el examen de cada donación y agrupaciones de plasma en busca de signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en el procesamiento de la sangre y el plasma que pueden inactivar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no es posible descartar por completo la posibilidad de transmitir una infección. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes u otro tipo de infecciones.

Las medidas que se toman se consideran efectivas para virus encapsulados como virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C, y para el virus no encapsulado de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por el parvovirus B19 puede ser seria para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos cuyo sistema inmunológico está deprimido o tienen algunos tipos de anemia (p.ej., anemia de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle considerar la vacunación contra las hepatitis A y B si usted recibe de forma regular o repetitiva productos inhibidores del Factor VIII derivados del plasma humano.

Después de la administración de dosis altas de FEIBA, la elevación transitoria de los anticuerpos de superficie de la Hepatitis B transferidos pasivamente puede dar lugar a una interpretación engañosa de los positivos resultados positivos en las pruebas serológicas.

Se recomienda firmemente que cada vez que usted reciba una dosis de FEIBA anote el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un registro de los lotes utilizados.

Otros medicamentos y FEIBA

Por favor, cuénteles a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos los que se obtienen prescripción médica.

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados del uso combinado o secuencial de FEIBA y Factor VIIa recombinante o antifibrinolíticos. Deberá tenerse en mente la posibilidad de eventos trombóticos cuando se usan antifibrinolíticos sistémicos como ácido tranexámico y ácido aminocaproico durante el tratamiento con FEIBA. Por consiguiente, no deberán usarse los antifibrinolíticos durante cerca de 6 a 12 horas después de la administración de FEIBA.

En los casos de uso concomitante de rFVIIa no es posible descartar una potencial interacción medicamentosa de acuerdo con los datos *in vitro* y las observaciones clínicas disponibles, que pueda dar lugar a un evento tromboembólico. Igual que sucede con todas las preparaciones para la coagulación de la sangre, FEIBA no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su administración, por cuanto la eficacia y la tolerabilidad de la preparación pueden resultar comprometidas. Es aconsejable enjuagar el acceso venoso común con solución salina fisiológica antes de y después de la administración de FEIBA.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Su médico decidirá si FEIBA se puede usar durante el embarazo y la lactancia. Debido al aumento del riesgo de trombosis durante el embarazo, FEIBA deberá ser administrado bajo cuidadosa vigilancia médica y solamente si es absolutamente necesario. En la sección sobre Advertencias y precauciones se da información sobre la infección por el parvovirus B19.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No hay signos de que FEIBA pueda afectar la capacidad de conducir vehículos o de usar maquinaria.

Información importante sobre algunos de los ingredientes de FEIBA

FEIBA 50 U/mL contiene aproximadamente 4 mg de sodio (calculado) por mL, cerca de 40 mg de sodio para la presentación de 500 U de FEIBA, cerca de 80 mg de sodio para la presentación de 1000 U de FEIBA y cerca de 200 mg de sodio para la presentación de 2500 U de FEIBA. Esto debe tomarse en consideración para los pacientes que reciben una dieta hiposódica.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Posología

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad del trastorno de la hemostasia, la localización y el grado de la hemorragia, así como el estado clínico del paciente.

La dosificación y la frecuencia de la administración siempre deberán guiarse por la eficacia clínica en cada caso individual.

A manera de guía general, se recomienda una dosis de 50-100 U de FEIBA por kg de peso corporal; no deberán sobrepasarse una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una dosis máxima diaria de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad de la hemorragia amerite y justifique el uso de dosis más altas.

Debido a factores específicos del paciente la respuesta a un agente de desvío puede variar, y en una situación hemorrágica dada los pacientes que experimentan una respuesta insuficiente a un agente pueden responder a otro agente. En caso de una respuesta insuficiente a un agente de desvío, se deberá considerar el uso de otro agente.

Uso en niños

La experiencia en niños menores de 6 años de edad es limitada; se deberá adaptar el mismo régimen de dosificación de los adultos al estado clínico del niño.

1) Hemorragia espontánea

Hemorragia articular, muscular y de tejidos blandos

Se recomienda una dosis de 50-75 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas para hemorragias leves a moderadas. El tratamiento deberá continuarse hasta cuando se observe una mejoría clara de los síntomas clínicos, p.ej., reducción del dolor, disminución de la hinchazón o aumento de la movilidad articular.

En los casos de hemorragia grave de músculos y tejidos blandos, p.ej., hemorragias retroperitoneales, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas.

Hemorragia de las mucosas

Se recomienda una dosis de 50 U/kg de peso corporal cada 6 horas con el paciente bajo estrecha vigilancia (control visual de la hemorragia, determinación repetida del hematocrito). Si la hemorragia no se detiene, se puede aumentar la dosis hasta 100 U/kg de peso corporal, pero sin exceder una dosis diaria de 200 U/kg de peso corporal.

Otras hemorragias profusas

En las hemorragias graves, como las del SNC, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas. En casos individuales, se puede administrar FEIBA a intervalos de 6 horas, hasta lograr una clara mejoría del estado clínico (¡No se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 200 U/kg de peso corporal!)

2) Cirugía

En intervenciones quirúrgicas se puede administrar una dosis inicial de 100 U/kg de peso corporal en el preoperatorio, y otra dosis de 50-100 U/kg de peso corporal después de 6-12 horas. Como dosis de mantenimiento en el postoperatorio se pueden administrar 50-100 U/kg de peso corporal a intervalos de 6 a 12 horas; la dosificación, los intervalos de dosificación y la duración de la terapia peri- y postoperatoria se orientan por la intervención

quirúrgica, el estado general del paciente y la eficacia clínica en cada caso individual (¡No debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 200 U/kg de peso corporal!)

3) Profilaxis en pacientes con hemofilia A con inhibidores

- **Profilaxis de la hemorragia en pacientes con un título alto de inhibidores y hemorragias frecuentes después de una inducción de tolerancia inmunológica (ITI) fallida o cuando no se considera la ITI:**

Se recomienda una dosis de 70-100 U/kg de peso corporal día de por medio. Si es necesario, la dosis se puede aumentar hasta 100 U/kg de peso corporal al día o se puede disminuir gradualmente.

- **Profilaxis de la hemorragia en pacientes con un título alto de inhibidores durante una inducción de tolerancia inmunológica (ITI):**

FEIBA se puede administrar al mismo tiempo con el Factor VIII, en un intervalo de dosificación de 50-100 U/kg de peso corporal, dos veces al día, hasta cuando el título de inhibidores del Factor VIII se haya reducido a < 2 B.U. *

* Una unidad Bethesda se define como la cantidad de anticuerpos que inhibe 50% de la actividad del Factor VIII en plasma incubado (2 h a 37°C).

4) Uso de FEIBA en grupos especiales de pacientes

FEIBA también se usó en combinación con concentrado de Factor VIII para una terapia a largo plazo para alcanzar una eliminación completa y permanente del inhibidor del Factor VIII.

Monitoreo

En caso de que la respuesta al tratamiento con el producto sea inadecuada se recomienda hacer un recuento de plaquetas, porque se considera que es necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el producto sea eficaz.

Debido al complejo mecanismo de acción, no se dispone de un monitoreo directo de los ingredientes activos. Las pruebas de coagulación como el tiempo total de coagulación (WBCT), el tromboelastograma (TEG, valor de r) y la aPTT suelen mostrar apenas una pequeña reducción y no necesariamente se correlacionan con la eficacia clínica. Por tal razón, estas pruebas tienen poca importancia en el monitoreo de la terapia con FEIBA.

Método de administración

FEIBA se debe administrar lentamente por vía intravenosa. No se debe sobrepasar una velocidad de infusión de 2 U/kg de peso corporal por minuto.

FEIBA se tiene que reconstituir de inmediato antes de su administración. La solución debe usarse cuanto antes (porque la preparación no contiene preservativos). No se deben usar

soluciones turbias o con depósitos. Cualquier producto sin usar o material sobrante deberán desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

Monitoreo de la terapia

No se deben sobrepasar dosis individuales de 100 U/kg de peso corporal y dosis diarias de 200 U/kg de peso corporal. Los pacientes que reciben 100 U/kg de peso corporal o más tienen que ser monitoreados estrechamente, sobre todo para detectar la aparición de CID y/o isquemia coronaria aguda y síntomas de otros eventos tromboticos o tromboembolicos. Las dosis altas de FEIBA solo deberán ser administradas cuando sea estrictamente necesario – con el fin de detener una hemorragia.

Si se presentan cambios clinicamente significativos en la presión arterial o la frecuencia cardiaca, dificultad respiratoria, tos o dolor en el pecho, deberá suspenderse de inmediato la infusión e iniciar las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas. Los parámetros significativos de laboratorio para la CID son una caída del fibrinógeno, una caída del recuento de plaquetas y/o la presencia de productos de la degradación de fibrina/fibrinógeno (FDP). Otros parámetros para la CID una prolongación clara del tiempo de trombina, el tiempo de protrombina o la aPTT. En pacientes con hemofilia por inhibidores o con inhibidores adquiridos a los Factores VIII, IX y/o XI, la aPTT está prolongada por la enfermedad subyacente.

La administración de FEIBA a pacientes con inhibidores puede dar lugar a un aumento anamnésico inicial de los niveles de los inhibidores. Tras la administración continuada de FEIBA, los inhibidores pueden disminuir con el paso del tiempo. Los datos clínicos y publicados sugieren que la eficacia de FEIBA no se reduce.

Los pacientes con hemofilia por inhibidores o con inhibidores adquiridos a factores de coagulación, que son tratados con FEIBA, pueden tener un aumento de la tendencia hemorrágica así como una elevación del riesgo de trombosis al mismo tiempo.

Exámenes de laboratorio y eficacia clínica

Los exámenes *in vitro*, como la aPTT, el tiempo de coagulación de la sangre total (WBCT) y los tromboelastogramas (TEG) como prueba de eficacia no tienen correlación con el cuadro clínico. Por consiguiente, los intentos de normalizar estos valores aumentando la dosis de FEIBA no pueden tener éxito, y e incluso hay que rechazarlos con firmeza a causa del posible riesgo de desencadenar una CID a través de una sobredosis.

Importancia del recuento de plaquetas

Si la respuesta al tratamiento con FEIBA es inadecuada, se recomienda hacer un recuento de plaquetas porque se necesita un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas que FEIBA sea eficaz.

Tratamiento de pacientes con hemofilia B con inhibidores

La experiencia en pacientes con hemofilia B con inhibidores del Factor IX es limitada debido a lo raro de la enfermedad. Cinco pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron

tratados con FEIBA durante ensayos clínicos bien sea según necesidad, profilácticamente o para intervenciones quirúrgicas:

En un estudio clínico prospectivo a etiqueta abierta, aleatorizado, en grupos paralelos en pacientes con hemofilia A o B con título de inhibidores persistentemente alto (090701, PROOF), 36 pacientes fueron asignados aleatoriamente bien sea a 12 meses \pm 14 días de terapia profiláctica o según necesidad. Los 17 pacientes del grupo de profilaxis recibieron 85 ± 15 U/kg de FEIBA administrado día de por medio y los 19 pacientes del grupo según necesidad fueron tratados individualmente según lo determinado por el médico. Dos pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados en el grupo según necesidad y un paciente con hemofilia B fue tratado en el grupo de profilaxis.

La mediana de la TAH (tasa anualizada de hemorragia) para todos los tipos de episodios hemorrágicos en los pacientes del grupo de profilaxis (mediana de la TAH = 7,9) fue menor que la de los pacientes del grupo según necesidad (mediana de la TAH = 28,7), lo cual equivale a una reducción del 72.5% de las medianas de la TAH entre los grupos de tratamiento.

En otro estudio prospectivo de vigilancia no intervencionista ya terminado sobre el uso perioperatorio de FEIBA (PASS-INT-003, SURF) se realizó un total de 34 procedimientos quirúrgicos en 23 pacientes. La mayoría de los pacientes (18) era pacientes con hemofilia A congénita con inhibidores, dos fueron pacientes con hemofilia B con inhibidores y tres fueron pacientes con hemofilia A adquirida con inhibidores. La duración de la exposición a FEIBA varió de 1 a 28 días, con una media de 9 días y una mediana de 8 días. La media de la dosis acumulativa fue de 88.347 U y la mediana de la dosis fue de 59.000 U. Para los pacientes con hemofilia B con inhibidores, la exposición más prolongada a FEIBA fue de 21 días y la máxima dosis aplicada fue de 7324 U.

Además, se encuentran disponibles 36 informes de casos en los cuales se usó FEIBA para el tratamiento y la prevención de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B con inhibidor del factor IX (24 pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados según necesidad, cuatro pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados profilácticamente y ocho pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados para procedimientos quirúrgicos).

También hay informes aislados sobre el uso de FEIBA en el tratamiento de pacientes con inhibidores adquiridos a los Factores X, XI y XIII.

Posología

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad del trastorno de la hemostasia, la localización y el grado de la hemorragia, así como el estado clínico del paciente.

La dosificación y la frecuencia de la administración siempre deberán guiarse por la eficacia clínica en cada caso individual.

A manera de guía general, se recomienda una dosis de 50-100 U de FEIBA por kg de peso corporal; no deberán sobrepasarse una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una

dosis máxima diaria de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad de la hemorragia amerite y justifique el uso de dosis más altas.

Debido a factores específicos del paciente la respuesta a un agente de desvío puede variar, y en una situación hemorrágica dada los pacientes que experimentan una respuesta insuficiente a un agente pueden responder a otro agente. En caso de una respuesta insuficiente a un agente de desvío, se deberá considerar el uso de otro agente.

Uso en niños

La experiencia en niños menores de 6 años de edad es limitada; se deberá adaptar el mismo régimen de dosificación de los adultos al estado clínico del niño.

1) Hemorragia espontánea

Hemorragia articular, muscular y de tejidos blandos

Se recomienda una dosis de 50-75 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas para hemorragias leves a moderadas. El tratamiento deberá continuarse hasta cuando se observe una mejoría clara de los síntomas clínicos, p.ej., reducción del dolor, disminución de la hinchazón o aumento de la movilidad articular.

En los casos de hemorragia grave de músculos y tejidos blandos, p.ej., hemorragias retroperitoneales, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas.

Hemorragia de las mucosas

Se recomienda una dosis de 50 U/kg de peso corporal cada 6 horas con el paciente bajo estrecha vigilancia (control visual de la hemorragia, determinación repetida del hematocrito). Si la hemorragia no se detiene, se puede aumentar la dosis hasta 100 U/kg de peso corporal, pero sin exceder una dosis diaria de 200 U/kg de peso corporal.

Otras hemorragias profundas

En las hemorragias graves, como las del SNC, se recomienda una dosis de 100 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas. En casos individuales, se puede administrar FEIBA a intervalos de 6 horas, hasta lograr una clara mejoría del estado clínico (¡No se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 200 U/kg de peso corporal!)

2) Cirugía

En intervenciones quirúrgicas se puede administrar una dosis inicial de 100 U/kg de peso corporal en el preoperatorio, y otra dosis de 50-100 U/kg de peso corporal después de 6-12 horas. Como dosis de mantenimiento en el postoperatorio se pueden administrar 50-100 U/kg de peso corporal a intervalos de 6 a 12 horas; la dosificación, los intervalos de dosificación y la duración de la terapia peri- y postoperatoria se orientan por la intervención quirúrgica, el estado general del paciente y la eficacia clínica en cada caso individual (¡No debe sobrepasarse la dosis máxima diaria de 200 U/kg de peso corporal!)

3) Profilaxis en pacientes con hemofilia A con inhibidores

- **Profilaxis de la hemorragia en pacientes con un título alto de inhibidores y hemorragias frecuentes después de una inducción de tolerancia inmunológica (ITI) fallida o cuando no se considera la ITI:**

Se recomienda una dosis de 70-100 U/kg de peso corporal día de por medio. Si es necesario, la dosis se puede aumentar hasta 100 U/kg de peso corporal al día o se puede disminuir gradualmente.

- **Profilaxis de la hemorragia en pacientes con un título alto de inhibidores durante una inducción de tolerancia inmunológica (ITI):**

FEIBA se puede administrar al mismo tiempo con el Factor VIII, en un intervalo de dosificación de 50-100 U/kg de peso corporal, dos veces al día, hasta cuando el título de inhibidores del Factor VIII se haya reducido a < 2 B.U. *

* Una unidad Bethesda se define como la cantidad de anticuerpos que inhibe 50% de la actividad del Factor VIII en plasma incubado (2 h a 37°C).

4) Uso de FEIBA en grupos especiales de pacientes

FEIBA también se usó en combinación con concentrado de Factor VIII para una terapia a largo plazo para alcanzar una eliminación completa y permanente del inhibidor del Factor VIII.

Monitoreo

En caso de que la respuesta al tratamiento con el producto sea inadecuada se recomienda hacer un recuento de plaquetas, porque se considera que es necesario un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas para que el producto sea eficaz.

Debido al complejo mecanismo de acción, no se dispone de un monitoreo directo de los ingredientes activos. Las pruebas de coagulación como el tiempo total de coagulación (WBCT), el tromboelastograma (TEG, valor de r) y la aPTT suelen mostrar apenas una pequeña reducción y no necesariamente se correlacionan con la eficacia clínica. Por tal razón, estas pruebas tienen poca importancia en el monitoreo de la terapia con FEIBA.

Método de administración

FEIBA se debe administrar lentamente por vía intravenosa. No se debe sobrepasar una velocidad de infusión de 2 U/kg de peso corporal por minuto.

FEIBA se tiene que reconstituir de inmediato antes de su administración. La solución debe usarse cuanto antes (porque la preparación no contiene preservativos). No se deben usar soluciones turbias o con depósitos. Cualquier producto sin usar o material sobrante deberán desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

Monitoreo de la terapia

No se deben sobrepasar dosis individuales de 100 U/kg de peso corporal y dosis diarias de 200 U/kg de peso corporal. Los pacientes que reciben 100 U/kg de peso corporal o más tienen que ser monitoreados estrechamente, sobre todo para detectar la aparición de CID y/o isquemia coronaria aguda y síntomas de otros eventos trombóticos o tromboembólicos. Las dosis altas de FEIBA solo deberán ser administradas cuando sea estrictamente necesario – con el fin de detener una hemorragia.

Si se presentan cambios clínicamente significativos en la presión arterial o la frecuencia cardíaca, dificultad respiratoria, tos o dolor en el pecho, deberá suspenderse de inmediato la infusión e iniciar las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas. Los parámetros significativos de laboratorio para la CID son una caída del fibrinógeno, una caída del recuento de plaquetas y/o la presencia de productos de la degradación de fibrina/fibrinógeno (FDP). Otros parámetros para la CID una prolongación clara del tiempo de trombina, el tiempo de protrombina o la aPTT. En pacientes con hemofilia por inhibidores o con inhibidores adquiridos a los Factores VIII, IX y/o XI, la aPTT está prolongada por la enfermedad subyacente.

La administración de FEIBA a pacientes con inhibidores puede dar lugar a un aumento anamnésico inicial de los niveles de los inhibidores. Tras la administración continuada de FEIBA, los inhibidores pueden disminuir con el paso del tiempo. Los datos clínicos y publicados sugieren que la eficacia de FEIBA no se reduce.

Los pacientes con hemofilia por inhibidores o con inhibidores adquiridos a factores de coagulación, que son tratados con FEIBA, pueden tener un aumento de la tendencia hemorrágica así como una elevación del riesgo de trombosis al mismo tiempo.

Exámenes de laboratorio y eficacia clínica

Los exámenes *in vitro*, como la aPTT, el tiempo de coagulación de la sangre total (WBCT) y los tromboelastogramas (TEG) como prueba de eficacia no tienen correlación con el cuadro clínico. Por consiguiente, los intentos de normalizar estos valores aumentando la dosis de FEIBA no pueden tener éxito, y e incluso hay que rechazarlos con firmeza a causa del posible riesgo de desencadenar una CID a través de una sobredosis.

Importancia del recuento de plaquetas

Si la respuesta al tratamiento con FEIBA es inadecuada, se recomienda hacer un recuento de plaquetas porque se necesita un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas que FEIBA sea eficaz.

Tratamiento de pacientes con hemofilia B con inhibidores

La experiencia en pacientes con hemofilia B con inhibidores del Factor IX es limitada debido a lo raro de la enfermedad. Cinco pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados con FEIBA durante ensayos clínicos bien sea según necesidad, profilácticamente o para intervenciones quirúrgicas:

En un estudio clínico prospectivo a etiqueta abierta, aleatorizado, en grupos paralelos en pacientes con hemofilia A o B con título de inhibidores persistentemente alto (090701, PROOF), 36 pacientes fueron asignados aleatoriamente bien sea a 12 meses \pm 14 días de terapia profiláctica o según necesidad. Los 17 pacientes del grupo de profilaxis recibieron 85 ± 15 U/kg de FEIBA administrado día de por medio y los 19 pacientes del grupo según necesidad fueron tratados individualmente según lo determinado por el médico. Dos pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados en el grupo según necesidad y un paciente con hemofilia B fue tratado en el grupo de profilaxis.

La mediana de la TAH (tasa anualizada de hemorragia) para todos los tipos de episodios hemorrágicos en los pacientes del grupo de profilaxis (mediana de la TAH = 7,9) fue menor que la de los pacientes del grupo según necesidad (mediana de la TAH = 28,7), lo cual equivale a una reducción del 72.5% de las medianas de la TAH entre los grupos de tratamiento.

En otro estudio prospectivo de vigilancia no intervencionista ya terminado sobre el uso perioperatorio de FEIBA (PASS-INT-003, SURF) se realizó un total de 34 procedimientos quirúrgicos en 23 pacientes. La mayoría de los pacientes (18) era pacientes con hemofilia A congénita con inhibidores, dos fueron pacientes con hemofilia B con inhibidores y tres fueron pacientes con hemofilia A adquirida con inhibidores. La duración de la exposición a FEIBA varió de 1 a 28 días, con una media de 9 días y una mediana de 8 días. La media de la dosis acumulativa fue de 88.347 U y la mediana de la dosis fue de 59.000 U. Para los pacientes con hemofilia B con inhibidores, la exposición más prolongada a FEIBA fue de 21 días y la máxima dosis aplicada fue de 7324 U.

Además, se encuentran disponibles 36 informes de casos en los cuales se usó FEIBA para el tratamiento y la prevención de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B con inhibidor del factor IX (24 pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados según necesidad, cuatro pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados profilácticamente y ocho pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados por procedimientos quirúrgicos).

También hay informes aislados sobre el uso de FEIBA en el tratamiento de pacientes con inhibidores adquiridos a los Factores X, XI y XIII.

CONDICION DE VENTA: VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA

TITULAR DE LA LICENCIA DE MERCADEO: Baxalta Colombia S.A.S.

NUMERO DEL REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2021M-0020041

FECHA DE REVISION DE TEXTO: Marzo 2017 Versión 1 para Colombia