



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

COMPLEJO ANTIINHIBIDOR DEL FACTOR VIII HUMANO  
FEIBA 500 U POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE P.B. 1.310

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Factores de coagulación. Inhibidor de la vía alternativa del factor VIII.

**Código ATC:** B02BD03.

### 3.1. Farmacodinamia

FEIBA, como se ha observado con los ensayos de actividad, está compuesto de zimógenos de complejo de protrombina que son tanto procoagulantes (protrombina FVII, FIX, FX) como anticoagulantes (proteína C) en cantidades relativamente similares a la unidad arbitraria de potencia de FEIBA pero su contenido en enzima procoagulante es relativamente bajo. Así pues, FEIBA contiene las proenzimas de los factores del complejo de protrombina, pero contiene sólo cantidades muy pequeñas de sus productos de activación, siendo el FVIIa el que se encuentra en mayor cantidad. [Turecek PL and Schwarz HP. Chapter 4: Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, in Production of Plasma Proteins for Therapeutic Use, eds. Joseph Bertolini, Neil Goss, John Curling, Wiley 2013, ISBN: 978-0-470-92431-0].

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

#### **Tratamiento de pacientes con hemofilia B e inhibidor**

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

En un estudio clínico prospectivo, abierto, aleatorizado y paralelo en pacientes con hemofilia A o B con título de inhibidor constantemente elevado (090701, PROOF), se incluyó de manera aleatoria a 36 pacientes para recibir tratamiento profiláctico o a demanda, durante 12 meses  $\pm$  14 días. Los 17 pacientes del grupo con tratamiento profiláctico recibieron  $85 \pm 15$  U/kg de FEIBA, administrado a días alternos y los 19 pacientes del grupo con tratamiento a demanda recibieron tratamiento individual,

determinado por el médico. Dos pacientes con hemofilia B e inhibidor recibieron tratamiento a demanda y un paciente con hemofilia B recibió tratamiento profiláctico. La mediana de la Tasa Anualizada de Hemorragias (TAH) para todos los tipos de episodios hemorrágicos en los pacientes del grupo con tratamiento profiláctico (mediana de la TAH = 7,9) fue inferior a la de los pacientes del grupo con tratamiento a demanda (mediana de la TAH = 28,7) lo que supone una disminución del 72,5% de la mediana de la TAH entre los grupos de tratamiento.

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

### **3.2. Farmacocinética**

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

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

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

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

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

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes que presentan inhibidores anti-FVIII y anti-FIX, portadores de hemofilia A y/o hemofilia B. Administrado vía endovenosa.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

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

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

#### **Adultos y Niños mayores de 4 años**

50 a 100 Unidades/kg de peso corporal, cada 6 a 12 horas, dependiendo de la intensidad y duración de la hemorragia. Sin exceder una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal.

### 5.2. Dosis máxima

200 U/kg de peso corporal. Velocidad de infusión: 2 U/kg de peso corporal por minuto. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### **Insuficiencia renal**

No se ha descrito la necesidad de ajustar la dosificación.

#### **Insuficiencia hepática**

No se ha descrito la necesidad de ajustar la dosificación.

#### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

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

#### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

La experiencia en niños menores de 4 años es limitada; debe adaptarse el mismo régimen posológico que en los adultos para el estado clínico del niño.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por perfusión lenta por vía intravenosa. No se debe sobrepasar una velocidad de perfusión de 2 U/kg/min.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuencia no conocida: Coagulación intravascular diseminada (CID), incremento del título de inhibidor (respuesta anamnésica)<sup>a</sup>.

## **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Hipersensibilidad<sup>c</sup>.

No conocida: Urticaria, reacción anafiláctica.

## **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea<sup>c</sup>, mareo<sup>b</sup>.

Frecuencia no conocida: Parestesia, hipoestesia, ictus trombótico, ictus embólico, somnolencia, disgeusia.

## **Trastornos cardiacos**

Frecuencia no conocida: Infarto de miocardio, taquicardia.

## **Trastornos vasculares**

Frecuentes: hipotensión.

Frecuencia no conocida: Trombosis, trombosis venosa, trombosis arterial, embolia (complicaciones tromboembólicas), hipertensión, rubefacción.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuencia no conocida: Embolia pulmonar, broncoespasmo, sibilancias, tos, disnea.

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuencia no conocida: Vómitos, diarrea, malestar abdominal, náuseas.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción cutánea<sup>c</sup>.

Frecuencia no conocida: Sensación de entumecimiento en la cara, angioedema, urticaria, prurito.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuencia no conocida: dolor en el lugar de la inyección, malestar general, sensación de calor, escalofríos, pirexia, dolor torácico, malestar en el pecho.

## **Exploraciones complementarias**

Frecuentes: Anticuerpo de superficie de la hepatitis B positivo<sup>c</sup>.

Frecuencia no conocida: Disminución de la presión arterial.

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

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

## Reacciones de clase

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

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

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

### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

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

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

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica por personal especializado en el tratamiento de pacientes hemofílicos.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Este producto se prepara a partir de una mezcla de plasma humano, es sometido a diferentes procesos de inactivación, sin embargo, el riesgo de la presencia de agentes infecciosos conocidos o desconocidos no puede ser descartado en forma absoluta.

Complejo antiinhibidor del factor VIII humano puede producir la aparición de reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas que pueden incluir, urticaria, angioedema, alteraciones gastrointestinales, broncoespasmo e hipotensión; estas reacciones pueden ser intensas y pueden ser sistémicas (p. ej., anafilaxia con urticaria y angioedema, broncoespasmo y shock circulatorio). También pueden aparecer otras reacciones relacionadas con la perfusión, como escalofríos, pirexia e hipertensión.

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

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

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

Pacientes tratados anteriormente con el Complejo coagulante antiinhibidor en especial aquellos que hayan presentado reacción de hipersensibilidad.

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

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

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



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

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

No debe sobrepasarse una dosis única de 100 U/Kg, ni dosis diarias de 200 U/Kg a menos que la gravedad de la hemorragia justifique y requiera el uso de dosis elevadas. Cuando se utiliza para parar una hemorragia, el producto se debe administrar únicamente el tiempo que sea absolutamente necesario para conseguir el efecto terapéutico deseado.

Los pacientes que reciben más de 100 U/kg deben ser monitorizados para el desarrollo de CID y/o isquemia coronaria aguda y para síntomas de acontecimientos trombóticos o tromboembólicos. Para detener una hemorragia deben administrarse dosis altas de FEIBA sólo durante el tiempo que sea estrictamente necesario.

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

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

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

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Debido a un retraso en el aclaramiento de factores de la coagulación activados, los pacientes con alteración hepática tienen mayor riesgo de desarrollar CID.

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

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

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

## **8.2. Embarazo**

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## **8.3. Lactancia**

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna.

## **8.4. Fertilidad**

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

## **8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia del producto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.  
Embarazo y lactancia.  
Síntomas y signos de Coagulación Intravascular Diseminada.  
Síntomas y signos de insuficiencia hepática.  
Cardiopatía isquémica como angina inestable, infarto miocárdico u obstrucción coronaria.  
Tromboembolismo o trombosis aguda.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Con dosis altas de FEIBA puede aumentar el riesgo de acontecimientos trombóticos y tromboembólicos (que incluyen CID, infarto de miocardio, trombosis venosa y embolia pulmonar). Algunos de los acontecimientos tromboembólicos notificados ocurrieron con dosis superiores a 200 U/kg o con pacientes con otros factores de riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos.

### 10.2. Tratamiento

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

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

### USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

### ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.  
Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2019