



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

8 5 7 8

BUENOS AIRES, 6 OCT 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005276-15-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAXTER ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto FEIBA / PROTEÍNA PLASMÁTICA HUMANA CON UNA ACTIVIDAD ANTI INHIBIDOR DEL FACTOR VIII, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, PROTEÍNA PLASMÁTICA HUMANA CON UNA ACTIVIDAD ANTI INHIBIDOR DEL FACTOR VIII 500 U, PROTEÍNA PLASMÁTICA HUMANA CON UNA ACTIVIDAD ANTI INHIBIDOR DEL FACTOR VIII 1000 U, PROTEÍNA PLASMÁTICA HUMANA CON UNA ACTIVIDAD ANTI INHIBIDOR DEL FACTOR VIII 2500 U, autorizado por el Certificado Nº 35.409.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Rc  
f. | MD



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **8 5 7 8**

Que a fojas 154 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 106 a 121, 122 a 137 y 138 a 153, desglosando de fojas 106 a 121, para la Especialidad Medicinal denominada FEIBA / PROTEÍNA PLASMÁTICA HUMANA CON UNA ACTIVIDAD ANTI INHIBIDOR DEL FACTOR VIII, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, PROTEÍNA PLASMÁTICA HUMANA CON UNA ACTIVIDAD ANTI INHIBIDOR DEL FACTOR VIII 500 U, PROTEÍNA PLASMÁTICA HUMANA CON UNA ACTIVIDAD ANTI INHIBIDOR DEL FACTOR VIII 1000 U, PROTEÍNA PLASMÁTICA HUMANA CON UNA ACTIVIDAD ANTI INHIBIDOR DEL FACTOR VIII 2500 U, propiedad de la firma BAXTER ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **8 5 7 8**

Nº 35.409 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-005276-15-8

DISPOSICIÓN Nº **8 5 7 8**

nc

nc

ING. ROGELIO LOPEZ  
ADMINISTRADOR NACIONAL  
A.N.M.A.T.

8578



Original

16 OCT 2015

**FEIBA**  
**Proteína Plasmática Humana con una Actividad Anti Inhibidor del Factor VIII**

**Injectable liofilizado Termotratado por vapor**

Industria Austriaca

Venta Bajo Receta

**Fórmula cuali-cuantitativa**

FEIBA	500 U* en cada vial (25 U/ml después de la reconstitución)	1000 U* en cada vial(50 U/ml después de la reconstitución)	2500 U* en cada vial (50 U/ml después de la reconstitución)
Principios activos Proteína plasmática humana con una actividad de bypass del inhibidor del factor VIII	500 U	1000 U	2500 U
Excipientes Citrato trisódico Cloruro de sodio	80 mg 160 mg	80 mg 160 mg	200 mg 400 mg
Solvente: Agua estéril para inyectables	20 mL	20 mL	50 mL

FEIBA también contiene factores II, IX y X fundamentalmente una forma no activada, así como factor VII activado; el antígeno coagulante factor VIII (FVIII C:Ag) y los factores del sistema kaliceína-cinina están presentes únicamente en cantidades de trazas, si los hubiere.

\* Una solución que contiene 1 U de FEIBA acorta el tiempo parcial de tromboplastina (aPTT) del inhibidor plasmático del factor VIII hasta alcanzar un 50% del valor buffer (blanco).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihemorrágico específico. Fracción plasmática que evita los efectos de los inhibidores de los factores VIII y IX.  
(Código ATC: B02B D03)

**FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo liofilizado y solvente para solución para inyectables.

**INDICACIONES**

Indicaciones terapéuticas

Page 1 de 16

**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
 M.N. 11735 - M.P. 20258  
 Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
 Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**



- Tratamiento de la hemorragia en pacientes con hemofilia A que presentan inhibidores.
- Tratamiento de la hemorragia en pacientes con hemofilia B que presentan inhibidores, en caso de que no haya otro tratamiento específico.
- Tratamiento de la hemorragia en pacientes sin hemofilia con inhibidores adquiridos para el factores VIII
- Profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia A que presenten inhibidores que hayan experimentado una hemorragia significativa o que posean un alto riesgo alto de hemorragia significativa.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**Propiedades Farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: factores de coagulación sanguíneos, Código ATC: B02BD03.

Aunque se desarrolló FEIBA a comienzos de los años setenta y se ha demostrado la actividad de bypass del inhibidor del Factor VIII tanto *in vivo* como *in vitro*, su principio activo es aún tema de debate científico. Se ha hallado en ensayos de actividad que FEIBA está compuesto por un complejo de proenzimas de protrombina que son procoagulantes (protrombina FVII, FIX, FX) y anticoagulante (proteína C) en cantidades relativamente equivalentes a la unidad de potencia arbitraria de FEIBA pero su contenido de proenzima procoagulante es relativamente bajo. Por lo tanto, FEIBA contiene las proenzimas de los factores de complejo de protrombina, pero sólo en muy poca cantidad de sus productos de activación, siendo el mayor contenido de FVIIa.


Sin embargo, el trabajo científico reciente indica una función de los componentes específicos del complejo de protrombina activado, la protrombina proenzima (F II) y el Factor X activado (F Xa), en el mecanismo de acción de FEIBA.

FEIBA controla el sangrado por inducción y facilitación de la generación de trombina, un proceso por el cual la formación del complejo de protrombinasa es crucial. Un número de estudios bioquímicos *in vitro* e *in vivo* han mostrado que el FXa y la protrombina juegan un rol crítico en la actividad de FEIBA. Se ha encontrado que el complejo de protrombinasa es el principal sitio de acción de FEIBA. Aparte de protrombina y FXa, FEIBA contiene otras proteínas del complejo de protrombina, que ayudan la hemostasis en pacientes hemofílicos con inhibidores.

#### Tratamiento de pacientes con hemofilia B con inhibidores:

Es limitada la experiencia con pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX debido a la baja incidencia de la enfermedad. Cinco pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados con FEIBA durante ensayos clínicos tanto por demanda, profilácticamente o por intervenciones quirúrgicas:

En un estudio clínico abierto, aleatorizado, paralelo con pacientes con hemofilia A o B con altos valores de inhibidores (090701, PROOF), 36 pacientes fueron aleatorizados a 12 meses  $\pm$  14 días en terapias por demanda o profilácticas. Los 17 pacientes en profilaxis recibieron  $85 \pm 15$  U/Kg FEIBA administrado día por medio y los 19 pacientes en tratamiento por demanda fueron tratados individualmente por el médico. Dos pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados en el grupo de tratamiento a demanda y un paciente con hemofilia B fue tratado en el grupo de tratamiento profiláctico.

 Page 2 de 16

**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

La tasa media anualizada de sangrado (ABR) para todos los tipos de episodios de sangrado en el grupo de profilaxis fue (promedio ABR = 7,9) menor al grupo de pacientes en tratamiento bajo demanda (promedio ABR = 28,7), lo que equivale a una reducción del 72,5 % en la media de ABR entre ambos grupos.

En otro estudio prospectivo no intervencional sobre el uso perioperativo de FEIBA, se realizaron un total de 34 intervenciones quirúrgicas en 23 pacientes. La mayoría de los pacientes (18) padecían de hemofilia A congénita con inhibidores, 2 eran pacientes con hemofilia B con inhibidores y 3 pacientes con hemofilia A adquirida con inhibidores. La duración de la exposición de FEIBA fue de 1 a 28 días, con una promedio de 9 días y una media de 8 días. La dosis promedio acumulativa fue de 88,347 U y la dosis media fue de 59.000 U. Para los pacientes con hemofilia B con inhibidores, el mayor tiempo de exposición a FEIBA fue de 21 días y la máxima dosis administrada de 7324 U.

Adicionalmente, hay disponible 36 casos cuando se administró FEIBA como tratamiento y prevención de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX (24 pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados bajo demanda, 4 pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados profilácticamente y 8 pacientes con hemofilia B con inhibidores fueron tratados debido a intervenciones quirúrgicas).

Además. Hay casos aislados de uso de FEIBA en el tratamiento de pacientes con inhibidores adquiridos de factores X, XI y XIII.

#### **Propiedades Farmacocinéticas:**

Puesto que aún no puede concluirse sobre el modo de acción de FEIBA, no es posible efectuar una declaración definida respecto a sus propiedades farmacocinéticas.

#### **Datos preclínicos:**

Los estudios de toxicidad aguda en ratones con inhibidor del Factor VIII, en ratones normales y en ratas, utilizando en todos los casos dosis superiores a la dosis diaria máxima para los humanos (es decir, > 200 U/Kg de peso corporal), demostraron que las reacciones adversas asociadas a FEIBA se deben, principalmente, a una hipercoagulación provocada por las propiedades farmacológicas del producto.

Los estudios de toxicidad a dosis repetida en animales no pueden realizarse, debido al desarrollo de anticuerpos contra la proteína heteróloga.

Puesto que no se han observado signos de efectos carcinogénicos o mutagénicos de las proteínas plasmáticas humanas, se consideraron innecesarios los estudios experimentales, especialmente en especies heterólogas.

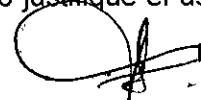
#### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes hemofílicos.

#### **Posología**

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad del trastorno de hemostasia, de la localización y extensión de la hemorragia y del cuadro clínico del paciente. La dosificación y la frecuencia de la administración deben siempre girar en torno a la efectividad clínica en cada paciente.

Como pauta general, se recomienda una dosis de 50 a 100 U/kg de peso corporal, sin exceder la dosis única de 100 U/kg de peso corporal ni una dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal, a menos que la severidad del sangrado justifique el uso de dosis



Page 3 de 16

8578



Original

mayores (Ver "Advertencias especiales y precauciones especiales de uso para el uso del medicamento").

#### Uso pediátrico (niños)

Se cuenta con experiencia limitada en niños menores de seis (6) años. Se debe adaptar el mismo régimen de dosis que en los adultos dependiendo del estado clínico del niño.

### 1. Hemorragia espontánea:

#### Hemorragia de tejido blando, músculos y articulaciones

En caso de hemorragias leves a moderadas, se recomienda una dosis de 50-75 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas. Se debe continuar con el tratamiento hasta lograr una clara mejoría en los síntomas clínicos, tales como alivio del dolor, disminución de la inflamación o mejoría de la movilidad articular.

En el caso de hemorragia en el tejido blando o muscular (como cuando se presentan hemorragias retroperitoneales), es recomendable utilizar una dosis de 100 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas.

#### Hemorragia de la membrana mucosa

Se recomienda administrar una dosis de 50 U/kg cada 6 horas, realizando un control cuidadoso del paciente (control visual de la hemorragia, mediciones repetidas del hematocrito). Si la hemorragia no se detiene, la dosis puede aumentar hasta alcanzar los 100 U/kg de peso corporal (no exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal).

#### Otras hemorragias severas

Se han tratado en forma efectiva las hemorragias severas, tales como los sangrados del SNC, se recomienda administrar una dosis de 100 U/kg de peso corporal a intervalos de 12 horas. En casos particulares se puede administrar FEIBA a intervalos de 6 horas hasta que se logre obtener una mejora clínica evidente. (No exceder la dosis diaria máxima de 200 U/kg de peso corporal).

### 2. Cirugía

En intervenciones quirúrgicas se debe administrar una dosis inicial de 100 U/Kg de peso corporal antes de la operación, y una dosis adicional de 50 – 100 U/Kg de peso corporal, puede ser administrada 6-12 horas después. Una dosis posoperatoria de mantenimiento de 50-100 U/kg de peso corporal puede ser administrada a intervalos de 6-12 horas. Los intervalos de dosificación y duración de la terapia peri y pos operatoria, son guiados por la intervención quirúrgica, el estado general del paciente y la eficacia clínica en cada caso individual. (No se debe exceder una dosis máxima diaria de 200 U/Kg de peso corporal).

### 3. Profilaxis

• **Profilaxis de la hemorragia en pacientes con un título elevado de inhibidores y hemorragias frecuentes en quienes ha fallado o no se considera la ITI (Inducción de inmunotolerancia):**

Se recomienda una dosis de 70-100 U/kg de peso corporal día por medio. Esta dosis puede ser aumentada hasta 100 U/kg de peso corporal todos los días si el paciente continúa sangrando, o puede ser disminuida en forma gradual.

M

Page 4 de 16

**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P. 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

8578

Original



• **Profilaxis de la hemorragia en pacientes con un título elevado de inhibidores sometidos a ITI (Inducción de inmunotolerancia):**

FEIBA puede administrarse concomitantemente con concentrados del Factor VIII en un rango de dosificación de 50-100 U/kg de peso corporal dos veces por día, hasta que el inhibidor de Factor VIII se haya reducido a  $< 2$  BU\*.

\*La BU (Unidad Bethesda) se define como la cantidad de anticuerpo que inhibirá un 50% de la actividad de F VIII del plasma humano promedio fresco después de realizar una incubación durante 2 horas a 37°C.

#### 4. Uso de Feiba en grupos especiales de Pacientes

FEIBA ha sido también empleado en combinación con concentrado de factor VIII, en terapia de larga duración para conseguir una completa y permanente eliminación del inhibidor de factor VIII.

#### Seguimiento

En caso de una respuesta inadecuada al tratamiento con este producto, es recomendable que se realice un recuento de plaquetas, ya que un número suficiente de plaquetas funcionalmente intactas se considera necesario para que el producto sea eficaz.

Debido a la complejidad del mecanismo de acción, no se cuenta con información sobre la observación directa de ingredientes activos. Normalmente, las pruebas de coagulación, tales como la prueba de coagulación de sangre completa (PCSG), el tromboelastograma (TEG, valor-r) y el TTPA muestran solamente una leve reducción y no tienen que correlacionarse con la eficiencia clínica. Por consiguiente, estas pruebas tienen sólo poca importancia en la observación del tratamiento con FEIBA

#### Método de administración

FEIBA debe ser administrado lentamente (no más de 2 U/kg de peso corporal por minuto) por vía intravenosa.

#### INSTRUCCIONES PARA SU USO

Se debe reconstituir FEIBA justo antes de administrarlo.

La solución se debe utilizar inmediatamente después (ya que la preparación no contiene conservantes).

Agitar delicadamente hasta que la totalidad del material se haya disuelto. Asegúrese que FEIBA se haya disuelto completamente. De lo contrario un número menor de unidades de FEIBA pasarán por el filtro del equipo.

No utilizar soluciones que estén turbias o contengan depósitos.

No reutilice envases abiertos.

Use sólo el Agua estéril para inyectable y el set de reconstitución incluidos en el producto.

Si otros dispositivos, diferentes a los incluidos en el producto, son utilizados, asegúrese de usar un filtro adecuado con un tamaño de poro de al menos 149  $\mu\text{m}$ .

La solución que no se utilice se debe eliminar en forma apropiada. Las soluciones turbias o con precipitados deben ser descartadas adecuadamente.

#### RECONSTITUCIÓN DEL POLVO CON SISTEMA DE AGUJAS:

Usar técnica aséptica a lo largo del procedimiento.

Page 5 de 16

**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**



- 1- Llevar el vial que no ha sido abierto que contiene el solvente (agua estéril para Inyectables) a temperatura ambiente, por ej. calentándolo en un baño maría estéril durante varios minutos (máx. 37°C), si es necesario.
- 2- Retirar el capuchón protector del vial de FEIBA y el vial con solvente (fig. 1) y limpiar los tapones de goma de los dos viales.
- 3- Retirar la protección que cubre uno de los extremos de la aguja de transferencia provista torciéndola y presionándola (fig.2). Insertar la aguja expuesta al revés del tapón de goma del vial del solvente (fig. 3).
- 4- Retirar la protección que cubre la aguja del otro extremo de transferencia teniendo cuidado de no tocar el extremo expuesto.
- 5- Invertir el vial con solvente sobre el vial con concentrado e insertar el extremo libre de la aguja de transferencia a través del tapón de goma del vial con concentrado (fig. 4).
- 6- Desconectar los dos viales retirando la aguja del vial con concentrado (fig. 5). Suavemente agitar o rotar el vial con concentrado para acelerar la disolución.
- 7- Después de finalizar de la reconstitución completa del concentrado, insertar la aguja de aireación incluida en el envase (fig. 6) y cualquier espuma desaparecerá. Retirar la aguja de aireación.

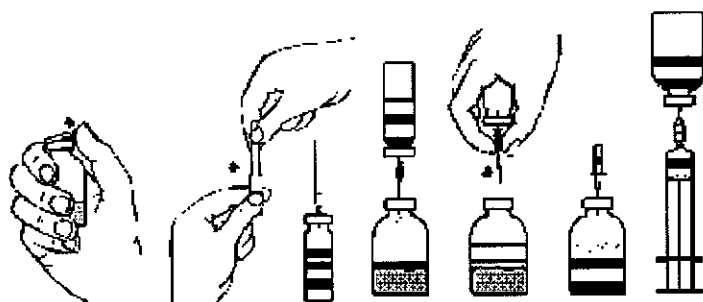


Fig. 1 Fig. 2 Fig. 3 Fig. 4 Fig.5 Fig. 6 Fig. 7

#### Instrucciones para la inyección / infusión:

- 1- Quitar la tapa protectora de la aguja filtro que viene en el empaque, girando y tirando, y ajustar la aguja en una jeringa descartable estéril. Llevar la solución hacia el interior de la jeringa (Figura 7)
- 2- Desconectar la aguja filtro de la jeringa e inyectar lentamente la solución por vía endovenosa con el dispositivo mariposa para inyección que viene en el empaque.

**No exceder una velocidad de infusión / inyección de 2 U de FEIBA / kg de peso corporal por minuto**

En caso de utilizar otros dispositivos diferentes a los suministrados con FEIBA, asegúrese de usar un filtro adecuado que tenga un tamaño de poro de por lo menos 149 µm.

#### RECONSTITUCIÓN DEL POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE CON BAXJECT II HI-FLOW:

El equipo es esterilizado por radiación gama  
Solamente debe ser utilizado una vez  
El equipo no contiene látex  
Utilice técnica aséptica durante todo el procedimiento

MS

- 1- Calentar el frasco ampolla del solvente (agua esterilizada para inyección) a temperatura ambiente (15° C - 25° C), por ejemplo mediante baño María, durante varios minutos (máximo 37° C), si es necesario.
- 2- Quitar las tapas protectoras de los frascos ampolla de FEIBA y solvente y limpiar los tapones de goma de ambos. Colocar los frascos ampolla sobre una superficie plana.
- 3- Abrir el envase del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Figura a). No extraer el dispositivo de su envase.
- 4- Voltrear el envase e insertar la punta plástica clara a través del tapón del solvente (Figura b). Tomar el envase por su borde y extraer el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow del envase (Figura c). No quitar la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
- 5- Fijado el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow al frasco ampolla del solvente, invertir el sistema de modo tal que el frasco ampolla del solvente quede sobre la parte superior del dispositivo. Insertar la punta plástica púrpura a través del tapón del frasco ampolla de FEIBA: el vacío extraerá el solvente hacia el frasco ampolla de FEIBA (Figura d).
- 6- Remover, sin agitar todo el sistema, hasta que se haya disuelto todo el material. Asegurar que FEIBA se encuentra completamente disuelto, ya que de otra manera el material activo no atravesará el filtro del dispositivo.

Fig. a

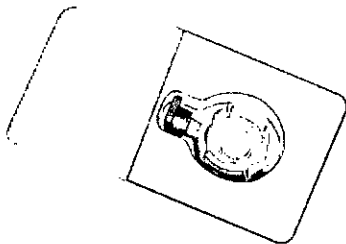


Fig. b

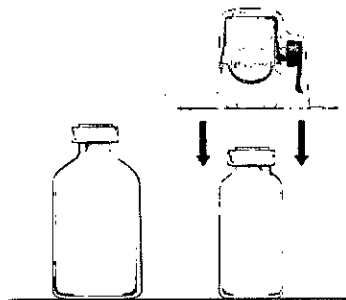
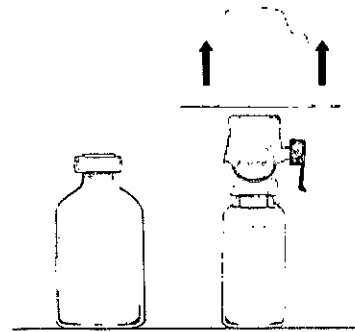


Fig. c



#### Instrucciones para la inyección / infusión:

- 1- Quitar la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Tomar la jeringa y conectarla al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow de manera que quede bien ajustada (NO PERMITIR EL INGRESO DE AIRE EN LA JERINGA) (Figura e). Con el fin de asegurar una conexión ajustada entre la jeringa y el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow, se recomienda usar una jeringa con conector tipo *luer* (gire la jeringa en la dirección de las agujas del reloj hasta la posición de tope cuando esté haciendo el montaje)
- 2- Invertir el sistema (con el frasco ampolla de FEIBA hacia arriba). Llevar la solución de FEIBA hacia la jeringa extrayendo LENTAMENTE el émbolo, asegúrese que la conexión entre el equipo BAXJECT II Hi-Flow y la jeringa se mantenga ajustada todo el tiempo mientras tira del émbolo (Figura f).
- 3- Desconectar la jeringa.
- 4- Si se forma espuma del producto en la jeringa, espere hasta que la espuma colapse. Inyectar lentamente la solución por vía intravenosa por medio de un equipo para inyección suministrado (o una jeringa descartable).

No exceder una velocidad de infusión / inyección de 2 U de FEIBA / kg de peso corporal por minuto.

13

Documente la administración del producto en la etiqueta autoadhesiva que viene en el empaque.

Fig. d



Fig. e

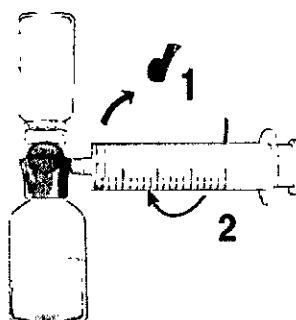
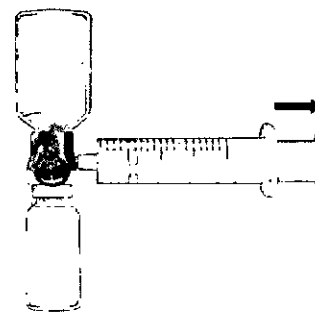


Fig. f



### Incompatibilidades

Como para cualquier concentrado del factor de coagulación sanguínea, FEIBA no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su administración, ni ser diluido ya que esto podría deteriorar la eficacia y la seguridad del producto. Se aconseja enjuagar el acceso venoso común con solución salina isotónica antes de y después de la infusión de FEIBA.

Los factores de coagulación derivados del plasma pueden ser adsorbidos por las paredes internas de ciertos sistemas de inyección/perfusión, lo cual podría provocar la ineficacia del tratamiento. Por eso, se recomienda utilizar únicamente los sistemas de perfusión de plástico aprobados.

### CONTRAINDICACIONES

FEIBA no debe administrarse en las siguientes situaciones de existir alternativas terapéuticas:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Coagulación intravascular diseminada: (CID).
- Enfermedad coronaria, trombosis aguda y/o embolismo (incluyendo infarto de miocardio)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO DEL MEDICAMENTO

#### ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad:

M



FEIBA puede precipitar reacciones de hipersensibilidad tipo alérgicas que incluyen urticaria, angioedema, manifestaciones gastrointestinales, broncoespasmos e hipotensión; estas reacciones pueden ser graves y ser sistémicas (por ej. Anafilaxis con urticaria y angioedema, broncoespasmo y shock circulatorio). Se han reportado además, otras reacciones a la infusión como escalofríos, pirexia e hipertensión.

Los pacientes deben ser instruidos de los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo eritema, rash cutáneo, urticaria generalizada, prurito, dificultades respiratorias / disnea, opresión en el pecho, indisposición general, mareos, caída de la presión sanguínea hasta un shock alérgico.

Ante el primer signo o síntoma de una reacción de hipersensibilidad o a la infusión, debe detenerse la administración de FEIBA e iniciarse los cuidados médicos apropiados.

Cuando se considere la re-exposición de FEIBA a pacientes con presunta hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes, debe ser cuidadosamente evaluado el riesgo de re-exposición y los beneficios esperados, teniendo en cuenta el tipo de hipersensibilidad presunta o conocida del paciente (alérgica o no alérgica), incluyendo los potenciales tratamientos y/o terapias preventivas o agentes terapéuticos alternativos.

#### **Incidentes trombóticos y tromboembólicos:**

Incidentes trombóticos y tromboembólicos, inclusive coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis venosa, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral han ocurrido en el transcurso del tratamiento con FEIBA.

Algunos de los incidentes se producen con dosis superiores a 200 U/Kg/día o en pacientes que presentan otros factores de riesgo (incluyendo CID, aterosclerosis avanzada, lesión por aplastamiento o septicemia) para incidentes tromboembólicos. Los tratamientos concomitantes con Factor VIIa recombinante probablemente aumenten el riesgo de desarrollar incidentes tromboembólicos. El riesgo de incidentes trombóticos y tromboembólicos puede verse incrementado con dosis elevadas de FEIBA.

La posible presencia de estos factores de riesgo deberían siempre ser considerados en pacientes con hemofilia congénita o adquirida.

Debe administrarse FEIBA con particular cuidado y sólo de no existir alternativas terapéuticas en pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. Esto incluye, aunque no está limitado, a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, cardiopatologías, hepatopatologías, CID, trombosis arterial o venosa, inmovilización postquirúrgica, pacientes de edad avanzada y neonatos.

Si se observan signos o síntomas de incidentes trombóticos o tromboembólicos, debe suspenderse inmediatamente la infusión e iniciarse un diagnóstico y las medidas terapéuticas apropiadas.

No debe excederse de 100 U/Kg de peso corporal por dosis única y 200 U/Kg de peso corporal diarios al menos que la gravedad de la hemorragia garantice y justifique el uso de dosis mayores.

Cuando se administre para detener una hemorragia, el producto debe administrarse sólo por el período absolutamente necesario hasta alcanzar el objetivo terapéutico.

#### **Seguimiento del tratamiento:**

No debe excederse de 100 U/Kg de peso corporal por dosis única y 200 U/Kg de peso corporal diarios. Los pacientes que reciban 100 U/Kg de peso corporal o más deben ser vigilados cuidadosamente, particularmente por el desarrollo de CID y/o isquemia coronaria aguda y por síntomas de otros incidentes trombóticos o tromboembólicos.

Dosis altas de FEIBA deberían ser administradas estrictamente por el período necesario para detener la hemorragia.

Page 9 de 16

Si se presentan cambios clínicamente significativos en la presión sanguínea o el pulso, dificultad respiratoria, tos o dolor en el pecho, debe discontinuarse en forma inmediata la infusión e iniciarse un diagnóstico y las medidas terapéuticas apropiadas. Son parámetros de laboratorio significativos para CID, una caída de fibrinógeno, recuento de los trombocitos y/o la presencia de productos de degradación de fibrina /fibrinógeno (PDF). Otros parámetros de CID son una clara prolongación del tiempo de trombina, tiempo de protrombina o TTPa. En pacientes con inhibidores o con inhibidores adquiridos a los factores VIII, IX y/o XI, el TTPa es prolongado por la enfermedad de base.

Los pacientes con inhibidores o con inhibidores adquiridos a los factores de coagulación, que son tratados con FEIBA, pueden presentar una mayor tendencia al sangrado así como un riesgo aumentado de trombosis al mismo tiempo.

#### Pruebas de laboratorio y Eficacia clínica

Es posible que los análisis *in vitro* para controlar la eficacia, tales como TTPA, el tiempo de coagulación de sangre entera (TGSA) y los tromboelastogramas (TEG) no se correlacionen con el cuadro clínico. Por consiguiente, es posible que los intentos por normalizar estos valores aumentando la dosis de FEIBA no sean exitosos e incluso sean rechazados fuertemente debido al posible riesgo de desencadenar CID a través de una sobredosis.

#### Importancia del recuento de trombocitos

En el caso de presentar una respuesta inadecuada al tratamiento con FEIBA se recomienda realizar un recuento de trombocitos, dado que se considera necesario contar con un número suficiente de trombocitos cuya función esté intacta para lograr la eficacia de FEIBA.

Pacientes con CID (coagulación intravascular diseminada), enfermedad avanzada aterosclerótica, síndrome de aplastamiento, septicemia, o tratamiento concomitante con Factor VIIa recombinante pueden tener un riesgo mayor de desarrollar eventos trombóticos. Siempre hay que tomar en cuenta la eventual presencia de dichos factores de riesgo en pacientes que padecen hemofilia congénita o adquirida.

#### PRECAUCIONES

##### Complicaciones trombóticas y tromboembólicas:

En las situaciones siguientes, FEIBA deberá administrarse únicamente cuando se crea que un tratamiento con el concentrado de factor de coagulación correspondiente no dará resultados, por ejemplo, debido a un título de inhibidores alto, sangrados, riesgo de sangrados que pongan en peligro la vida del paciente (por ejemplo, post-traumáticos o post-operatorios)

- Coagulación intravascular diseminada (CID): resultados serológicos y/o síntomas clínicos.
- Hepatopatía: el riesgo de CID en pacientes con insuficiencia hepática aumenta debido a la eliminación retardada de los factores de coagulación activados.
- Cardiopatías coronarias, trombosis aguda y/o embolia.

Respuesta discordante a los agentes puente:

Farm. Paola V. Veinschelbaum  
M.N. 11735 - M.P. 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
Baxter Argentina S.A.

1578



Original

Debido a factores específicos de los pacientes la respuesta a agentes puente puede variar, y en una situación de sangrado, los pacientes que experimentan una respuesta insuficiente a un agente pueden responder a otro. En caso de respuesta insuficiente con un agente, debe considerarse el uso de otro.

**Respuesta anamnésica:**

La administración de FEIBA a paciente con inhibidores puede resultar en un incremento anamnésico inicial en los niveles de los inhibidores. Con la continuidad del tratamiento con FEIBA, los inhibidores pueden disminuir a lo largo del tiempo.

La información clínica y publicados sugiere que la eficacia de FEIBA no se reduce.

**Anticuerpos de superficie de Hepatitis B y Ensayo de interpretación:**

Tras la administración de altas dosis de FEIBA, el aumento transitorio de los anticuerpos de superficie de la Hepatitis B pasivamente transferidos pueden resultar en resultados falso positivos en el ensayo serológico.

**Pacientes pediátricos:**

Los casos informados y la información limitada de estudios clínicos realizados sugieren que FEIBA puede ser usado en niños menores a 6 años. El mismo régimen de dosificación que para los adultos debería adecuarse a las condiciones clínicas del niño.

**Uso profiláctico en pacientes con hemofilia B con inhibidores:**

Debido a la baja incidencia de esta enfermedad, sólo hay disponible datos clínicos limitados en cuanto a la profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia B (reporte de casos en la literatura, n=4, y datos clínicos en estudio de profilaxis 090701, n=1).

**Transmisión de agentes infecciosos:**

Cuando se elaboran productos medicinales extraídos de sangre humana o plasma, se toman ciertas medidas para evitar la transmisión de infecciones a los pacientes. Dichas medidas incluyen la selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma con el fin de excluir aquellos donantes que presenten riesgo de transmisión de infecciones, así como la evaluación de cada una de las donaciones y mezclas de plasma para detectar señales de virus o infección. Los fabricantes de estos productos también incluyen pasos en el procesamiento de sangre y plasma que pueden desactivar o eliminar virus. A pesar de esto, al administrar preparados a partir de sangre o plasma, no se puede excluir en su totalidad la posibilidad de transmisión de infecciones. Este también es el caso para virus desconocidos o virus emergentes u otro tipo de infecciones.

Las medidas que se toman son consideradas efectivas para virus encapsulados tales como el VIH, el virus de la Hepatitis B y C, y los virus no encapsulados como de la Hepatitis A. Las medidas que se toman pueden ser de limitado valor contra los virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección con parvovirus B19 puede ser grave en una mujer embarazada (infección fetal) y para los individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ej. Anemia hemolítica).

Se recomienda llevar un registro con el nombre y el número de lote de FEIBA cada vez que se reciba una dosis, con el fin de mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto..

Se debe completar una adecuada vacunación (hepatitis A y B) en el caso de los pacientes que, ya sea periódicamente o en repetidas ocasiones, reciben productos obtenidos a partir del plasma humano, incluyendo Feiba

MB

**Farm. Paola V. Weinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

#### Consideraciones relativas a los excipientes:

FEIBA 50 U/ml contiene aproximadamente 4 mg de sodio (calculado) por ml; FEIBA 500 y 1000 U contienen aproximadamente 80 mg de sodio (calculado) por frasco ampolla, FEIBA 2500 U contiene aproximadamente 200 mg de sodio (calculado) por frasco ampolla. Se debe tener un cuidado especial con los individuos que reciben una dieta con bajos niveles de sodio.

#### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados del uso combinado o secuencial de Feiba y Factor VIIa recombinante o antifibrinolíticos.

Debe considerarse la posibilidad de presentarse incidentes tromboembólicos cuando se administre antifibrinolíticos sistémicos como el ácido tranexámico y ácido aminocaproico durante el tratamiento con FEIBA.

Por lo tanto, no se debería administrarse antifibrinolíticos por aproximadamente 6 a 12 horas luego de la administración de FEIBA.

En caso de uso concomitante de rFVIIa, de acuerdo con los datos in vitro y observaciones clínicas, podría ocurrir una potencial interacción (resultando potencialmente en eventos adversos tal como un evento tromboembólicos).

#### Embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios clínicos sobre la seguridad de FEIBA cuando se utiliza durante el embarazo o la lactancia. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto al embarazo, el desarrollo del embrión, y/o desarrollo postnatal. Por eso, no existen estudios sobre reproducción animal con FEIBA.

El potencial riesgo para los seres humanos no ha sido estudiado.

El embarazo y el periodo de post-parto se caracterizan por un riesgo incrementado de trombosis, y varias complicaciones del embarazo se asocian a un riesgo incrementado de CID.

El médico deberá entonces evaluar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios para cada paciente antes de prescribir FEIBA.

Los efectos de FEIBA sobre la fertilidad no han sido establecidos.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No existen datos que demuestren un eventual efecto de FEIBA sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.

#### REACCIONES ADVERSAS

FEIBA puede precipitar reacciones de hipersensibilidad tipo alérgicas que han incluido urticaria, angioedema, manifestaciones gastrointestinales, broncoespasmo y una caída en la presión sanguínea; estas reacciones pueden ser severas y sistémicas (p.ej. anafilaxis con urticaria y angioedema, broncoespasmo y shock circulatorio). (Ver ADVERTENCIAS - Reacciones de Hipersensibilidad)..

Las reacciones adversas presentadas en esta sección han sido reportadas de estudios post comercialización, así como también de 2 estudios clínicos con FEIBA para el

NB

tratamiento de episodios de sangrado en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A y B y con inhibidores a los factores VIII o IX. Un estudio, además ha enrolado a pacientes con hemofilia adquirida con inhibidores del factor VII (2 a 49 pacientes)  
Se ha agregado también, las reacciones adversas de un tercer estudio comparando profilaxis con tratamiento según demanda.

La categoría de la frecuencia es definida de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente:  $\geq 1/10$

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

Poco frecuente:  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$

Raro:  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$

Muy raro:  $< 1/10,000$

Desconocido: no puede estimarse con los datos disponibles

Sistema Órgano Clase	Término preferido MedDRA	Frecuencia Categoría
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada Aumento de los títulos de inhibidores (respuesta anamnésica) <sup>a</sup> .	Desconocido Desconocido
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad <sup>c</sup> Urticaria Reacción anafiláctica	Frecuente Desconocido Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Hipoestesia Accidente cerebrovascular trombótico Accidente cerebrovascular embólico Cefalea <sup>c</sup> Somnolencia Mareo <sup>b</sup> Disgeusia	Desconocido Desconocido Desconocido Desconocido Frecuente Desconocido Frecuente Desconocido
Trastornos cardíacos	Infarto Taquicardia	Desconocido Desconocido
Trastornos vasculares	Trombosis Trombosis venosa Trombosis arterial Embolismo (complicaciones tromboembólicas) Hipotensión <sup>c</sup> Hipertensión Rubor	Desconocido Desconocido Desconocido Desconocido Frecuente Desconocido Desconocido
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Embolismo pulmonar Broncoespasmo Sibilancia Tos Disnea	Desconocido Desconocido Desconocido Desconocido Desconocido



Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Distensión abdominal Nausea	Desconocido Desconocido Desconocido Desconocido
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Sensación de entumecimiento en la cara Angioedema Urticaria Prurito Rash <sup>c</sup>	Desconocido Desconocido Desconocido Frecuente
Trastornos generales y condiciones en el sitio de Administración	Dolor en el sitio de inyección Malestar Sensación de calor Escalofríos Pirexia Dolor en el pecho Molestia torácica	Desconocido Desconocido Desconocido Desconocido Desconocido Desconocido
Investigaciones	Caída de la presión sanguínea Positivo para antígeno de superficie de Hepatitis B <sup>c</sup>	Desconocido Frecuente

<sup>a</sup> Aumento del título del inhibidor (respuesta anamnésica) [no un MedDRA PT] es el aumento de los títulos del inhibidor preexistente que ocurren luego de la administración de FEIBA.

<sup>b</sup> EA reportados en los estudios originales y estudio de profilaxis. La frecuencia mostrada es del estudio de profilaxis solamente.

<sup>c</sup> EA reportados del estudio de profilaxis. La frecuencia mostrada es del estudio de profilaxis solamente.

**Reacciones de clase:**

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad de los productos derivados de plasma incluyen letargo e inquietud.

**Farm. Paola V. Veinschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P. 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**

### **SOBREDOSIS**

El riesgo de eventos trombóticos y tromboembólicos (incluyendo CID, infarto de miocardio, trombosis venosa y embolismo pulmonar) puede ser incrementado con dosis altas de FEIBA. Algunos de los eventos tromboembólicos reportados ocurrieron con dosis superiores a 200 UI/kg o con pacientes con otros factores de riesgo para eventos tromboembólicos. Si se observan signos o síntomas de eventos trombóticos o tromboembólicos, se debe detener la infusión inmediatamente y se deben iniciar medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

### **VIDA ÚTIL**

FEIBA no se debe utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto reconstituido durante 3 horas a 20° C - 25° C.

Teniendo en cuenta los aspectos microbiológicos, se debe utilizar FEIBA inmediatamente después de la reconstitución. No refrigerar ni congelar el producto reconstituido. Si la solución lista para usar no se administra con rapidez, el usuario será responsable de las condiciones de almacenamiento y el tiempo.

### **PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL ALMACENAMIENTO**

Almacenar a 2° C- 8° C (heladera). No congelar.

Almacenar en recipiente original para proteger al producto del efecto de la luz.

Se puede almacenar a temperatura ambiente (máx. 25° C) dentro del periodo de vida útil durante un periodo de hasta 6 meses.

No se dispone de datos sobre el efecto de un periodo de almacenamiento posterior (segundo) a 2° C- 8° C. No devolver FEIBA al refrigerador a continuación de su conservación a temperatura ambiente. El comienzo del almacenamiento a temperatura ambiente debe figurar en el envase.

### **NATURALEZA Y CONTENIDOS DEL RECIPIENTE**

El polvo y el solvente de FEIBA se presentan en frascos ampolla (frasco ampolla de polvo: vidrio de cal sodada con tratamiento superficial, hidrolítico tipo II; frasco ampolla de solvente: vidrio de cal sodada con tratamiento superficial, hidrolítico tipo I) cerrados con tapones de goma de butilo y tapas protectoras.

El envase contiene:

1 frasco ampolla con tapón de goma, con FEIBA 500 U o 1000 U o 2500 U según corresponda – polvo para solución para administración intravenosa

1 frasco ampolla con tapón de goma, con 20 ml o 50 ml de agua esterilizada para inyección según corresponda

1 Conjunto de agujas (1 aguja para transferir, 1 aguja para airear, 1 aguja para filtrar), 1 jeringa descartable y 1 aguja con alas tipo mariposa ó 1 dispositivo Baxject II High-Flow – dispositivo de transferencia sin aguja diseñado para la transferencia y la mezcla de drogas contenidas en dos frascos ampolla a una jeringa, 1 jeringa descartable, 1 aguja descartable y 1 aguja mariposa con pinza (equipo alado para inyección).

8 5 7 8



Original

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
**Certificado N° 35.409**  
Dirección Técnica: Carla Di Verniero, Farmacéutica.

**Elaborado por:**  
**Baxter AG**, Viena, Austria.  
**Representado y distribuido en Argentina por:**  
**Baxter Argentina S.A.**  
Av. Olivos 4140, (B1667AUT), Tortuguitas, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.  
Fecha última revisión: \_Ago-15  
ccsi: 20920140716

M

**Farm. Paola V. Velschelbaum**  
M.N. 11735 - M.P. 20258  
Co-Directora Técnica - Apoderada Legal  
Especialista en Asuntos Regulatorios  
**Baxter Argentina S.A.**