

Feiba

Baxter Hospitalar Ltda

pó liofilizado injetável + solução diluente

500 U / 1000 U / 2500 U

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Feiba**

complexo protrombínico parcialmente ativado

APRESENTAÇÕES

Feiba
complexo protrombínico parcialmente ativado 500 U
- Frasco-ampola contendo 500 unidades de Feiba, liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 20mL de diluente (água para injetáveis).
- Conjunto de reconstituição e infusão.

Feiba
complexo protrombínico parcialmente ativado 1.000 U
- Frasco-ampola contendo 1.000 unidades de Feiba, liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 20mL de diluente (água para injetáveis).
- Conjunto de reconstituição e infusão.

Feiba
complexo protrombínico parcialmente ativado 2.500 U
- Frasco-ampola contendo 2.500 unidades de Feiba, liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 50mL de diluente (água para injetáveis).
- Conjunto de reconstituição e infusão.

Feiba
complexo protrombínico parcialmente ativado 500 U
- Frasco-ampola contendo 500 unidades de Feiba, liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 20mL de diluente (água para injetáveis).
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

Feiba
complexo protrombínico parcialmente ativado 1.000 U
- Frasco-ampola contendo 1.000 unidades de Feiba, liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 20mL de diluente (água para injetáveis).
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

Feiba
complexo protrombínico parcialmente ativado 2.500 U
- Frasco-ampola contendo 2.500 unidades de Feiba, liofilizado;
- Frasco-ampola contendo 50mL de diluente (água para injetáveis).
- Dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco de Feiba - complexo protrombínico parcialmente ativado, após conveniente reconstituição do pó liofilizado, utilizando todo o volume do diluente contido nas respectivas embalagens (água para injetáveis: 20mL) contém na solução obtida, pronta para uso, a seguinte composição:

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

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

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

Referências Bibliográficas:

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

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

Tratamento em pacientes hemofílicos B com inibidores

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

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

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

Em outro estudo completo de vigilância, prospectivo, não intervencional, sobre a utilização perioperatória de Feiba (PASS-INT-003, SURF), um total de 34 procedimentos cirúrgicos foram realizados em 23 pacientes. A maioria dos pacientes (18) eram hemofílicos A congênitos com inibidores, dois eram pacientes com hemofilia B com inibidores e três eram pacientes com hemofilia A adquirida com inibidores. A duração da exposição Feiba variou de 1 a 28 dias, com uma média de 9 dias e uma mediana de 8 dias. A dose média acumulada foi de 88,347 U e a dose mediana foi de 59,000 U. Para os pacientes com hemofilia B com inibidores, o maior período de exposição ao Feiba foi de 21 dias e a dose máxima aplicada foi de 7324 U.

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

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

Propriedades farmacocinéticas

Como o modo de ação do Feiba ainda está sendo discutido, não é possível fazer uma afirmação conclusiva sobre as propriedades farmacocinéticas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Reações de hipersensibilidade

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

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

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

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

Eventos trombóticos e tromboembólicos

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

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

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

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

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

Não deve ser excedida uma única dose de 100 U/kg de peso corporal e dose diária de 200 U/kg de peso corporal, a menos que a gravidade do sangramento justifique a utilização de doses maiores. Quando utilizado para parar o sangramento, o produto deve ser administrado apenas durante o tempo como absolutamente necessário para alcançar o objetivo terapêutico.

Monitoramento da terapia

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

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

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

Exames laboratoriais e eficácia clínica

Em testes *in vitro*, tais como TTPa, o tempo todo a coagulação do sangue e tromboelastograma, como prova de eficácia não precisam se correlacionar com o quadro clínico. Portanto, as tentativas de normalizar esses valores através do aumento da dose de Feiba podem não ser bem sucedidas, e devem ser fortemente descartadas devido ao possível risco de desencadear uma DIC através de uma overdose.

Importância da contagem de trombócitos

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

Precauções

Complicações trombóticas e tromboembólicas

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

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

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

Resposta contraditória ao agente *Bypass*

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

Respostas anamnéticas

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

Anticorpos de Hepatite B superficiais e Interpretação do teste

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

Pacientes pediátricos

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

Uso profilático em pacientes com Hemofilia B com inibidores

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

Transmissão de agentes infecciosos

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

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

É fortemente recomendado que cada vez que Feiba é administrado ao paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados, de forma a manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

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

Considerações relacionadas aos excipientes

O Feiba contém aproximadamente 4mg de sódio (calculado) por mL; isto é aproximadamente 80mg de sódio para as apresentações 500 U e 1000 U e aproximadamente 200mg de sódio para a apresentação 2500 U. Deve ser levado em consideração em pacientes com dieta restrita a sódio.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

Fertilidade, gravidez e lactação

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

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

Categoria “C” de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Feiba deve ser conservado na forma liofilizada sob refrigeração a uma temperatura entre 2°C e 8°C, protegido da luz. O produto não deve ser congelado.

O prazo de validade é de 24 meses quando conservado sob refrigeração a uma temperatura entre 2°C e 8°C.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Feiba deve ser reconstituído imediatamente antes da administração. A solução deve ser usada imediatamente (uma vez que a preparação não contém conservantes).

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

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

Não reutilizar embalagens abertas.

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

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

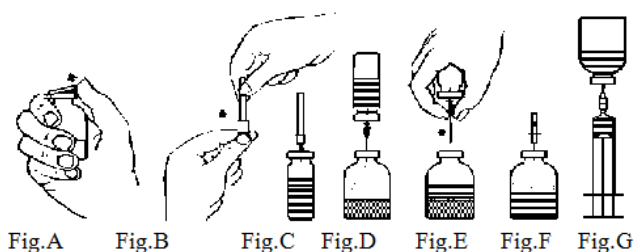
Todo material não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com os requerimentos da legislação local.

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

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

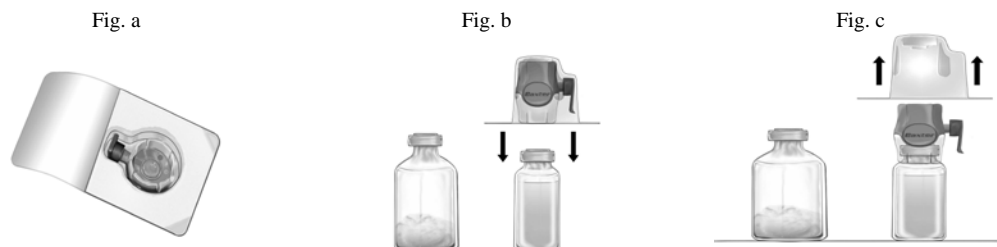
Infusão:

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



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

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



Infusão

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

Fig. d



Fig. e

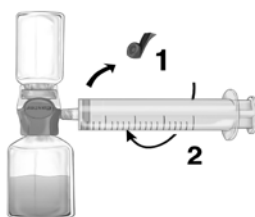
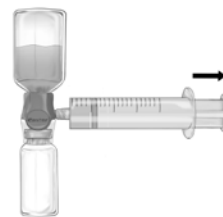


Fig. f



Não exceder a velocidade de infusão de 2 U de Feiba/kg de peso corpóreo por minuto.

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

Posologia

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

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

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

Pacientes pediátricos

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

1) Hemorragias espontâneas**Hemorragia articular, muscular e de tecidos moles**

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

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

Hemorragia da membrana mucosa

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

Outras hemorragias graves

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

2) Cirurgia

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

3) Profilaxia em pacientes com Hemofilia A com inibidores

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

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

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

4) Uso de Feiba em grupos especiais de pacientes

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

Monitoramento

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Categoria de acordo com a frequência:

Muito comum: $\geq 1/10$

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

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

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

Muito raro: $< 1/10.000$

Desconhecido: não pode ser estimado pelos dados disponíveis.

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

	Diarreia	Desconhecido
	Desconforto abdominal	Desconhecido
	Náusea	Desconhecido
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Sensação de dormência no rosto	Desconhecido
	Angioedema	Desconhecido
	Urticária	Desconhecido
	Prurido	Desconhecido
	Rash ^c	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor no local da injeção	Desconhecido
	Mal estar	Desconhecido
	Sensação de calor	Desconhecido
	Calafrios	Desconhecido
	Pirexia	Desconhecido
	Dor no peito	Desconhecido
	Desconforto no peito	Desconhecido
Investigações	Queda na pressão arterial	Desconhecido
	Anticorpos de superfície de Hepatite B positivo ^c	Comum

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

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

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

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS:

MS 1.0683.0165
Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes
CRF/SP 10.616

Fabricado por:
Baxter AG, Viena, Áustria

Importado por:
Baxter Hospitalar Ltda.
Rua Henri Dunant, 1.383 – Torre B
12º andar, Conj. 1201 e 1204
São Paulo – SP
CNPJ: 49.351.786/0001-80

Serviço ao cliente: 0800 012 5522
www.baxter.com.br

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em XX/XX/XXXX.



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/02/2014	0158140/14-6	10463 -PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Reações Adversas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxjet II Hi-Flow)
22/12/2014	1146294/14-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxjet II Hi-Flow)
18/05/2014		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VPS	500 U, 1000 U, 2500 U (com agulhas/Baxjet II Hi-Flow)