

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

FEIBA®NF

Complexe coagulant anti-inhibiteur

Poudre lyophilisée avec solvant pour
injection ou perfusion intraveineuse, de 350 à 650 unités par 10 mL ou 20 mL,
de 700 à 1 300 unités par 20 mL, de 1 750 à 3 250 unités par 50 mL
Hémostatique

Fraction du plasma humain qui agit sur l'inhibiteur du facteur VIII en court-circuitant son activité



Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date d'approbation initiale :
18 juin 2019

Date de révision :
29 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 241701

FEIBA® est une marque de commerce déposée de Baxalta Incorporated. Takeda® et le logo de Takeda sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Toutes les sections – Conversion au modèle de juin 2017

29 décembre 2020

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	7
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 DESCRIPTION	11
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
8.1 Populations particulières.....	15
8.1.1 Femmes enceintes	15
8.1.2 Allaitement.....	15
8.1.3 Enfants.....	15
8.1.4 Personnes âgées.....	15
9 EFFETS INDÉSIRABLES	15
9.1 Aperçu des effets indésirables	15
9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	15
9.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	17
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
10.1 Aperçu	18
10.2 Interactions médicament-médicaments	18
10.3 Interactions médicament-aliments.....	19
10.4 Interactions médicament-plantes médicinales.....	19
10.5 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
10.6 Interactions médicament-mode de vie.....	19

11	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
11.1	Mode d'action	21
11.2	Pharmacocinétique	21
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	21
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	21
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		23
14	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	23
15	ESSAIS CLINIQUES	24
15.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	24
15.2	Résultats de l'étude	25
16	MICROBIOLOGIE.....	28
17	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	28
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FEIBA NF (complexe coagulant anti-inhibiteur) est indiqué :

- chez les patients atteints d'hémophilie A et B associée à la présence d'inhibiteurs pour :
 - la maîtrise des épisodes hémorragiques spontanés;
 - les interventions chirurgicales;
 - la prophylaxie systématique pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.

Le traitement doit être instauré et supervisé par un professionnel de la santé ayant de l'expérience avec l'utilisation d'agents coagulants et la prise en charge des troubles hémorragiques. FEIBA NF peut être utilisé pour le traitement de non-hémophiles ayant des inhibiteurs acquis contre les facteurs VIII, XI et XII en cas d'hémorragies menaçant le pronostic vital¹.

L'expérience clinique suggère que les patients ayant un titre d'inhibiteur du facteur VIII inférieur à 5 UB peuvent être traités avec succès par le facteur antihémophilique. Les patients dont le titre est compris entre 5 UB et 10 UB peuvent être traités par le facteur antihémophilique ou par FEIBA NF. Les patients dont le titre d'inhibiteur du facteur VIII est supérieur à 10 UB ne répondent généralement pas au traitement par le facteur antihémophilique.

Directives pour le traitement de premier et de second choix :

CCAI = complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF

FAH = facteur antihémophilique

	Situation clinique		
Titre d'inhibiteur du patient	Hémorragie mineure	Hémorragie importante	Chirurgie (d'urgence)
Moins de 5 UB	FAH	FAH	FAH
De 5 à 10 UB	FAH CCAI	FAH CCAI	FAH CCAI
Plus de 10 UB	CCAI	CCAI	CCAI

Une réponse inadéquate au traitement peut être due à une numération plaquettaire anormale ou à une perturbation de la fonction plaquettaire qui existait déjà avant le traitement par FEIBA NF.

1.1 Enfants

Enfants (> 6 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FEIBA NF chez les patients pédiatriques de plus de 6 ans ont été établies; par conséquent, l'indication chez les patients pédiatriques concernant la prophylaxie systématique

¹ Rolović, Z. Elezović, I. Obrenović, B. Rizza C.: Life-threatening bleeding due to an acquired inhibitor to factor XII-XI successfully treated with 'activated' prothrombin complex concentrate (FEIBA). *Br J Haematol.* 1982 Aug;51(4):659.

visant à prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients de plus de 6 ans seulement a été autorisée par Santé Canada (voir ESSAIS CLINIQUES, Étude sur la prophylaxie systématique).

Enfants (≤ 6 ans) :

- Des rapports de cas et des données d'études cliniques limitées suggèrent que FEIBA NF peut être utilisé chez les enfants de moins de six (6) ans pour la maîtrise d'épisodes hémorragiques spontanés et les interventions chirurgicales.
- On ne dispose d'aucune donnée pour les enfants âgés de moins de six ans en ce qui a trait à l'utilisation de FEIBA NF en tant que traitement prophylactique systématique.
- On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de FEIBA NF chez le nouveau-né.

1.2 Personnes âgées

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de FEIBA NF chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

FEIBA NF est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, concentrations, composition et emballage ».

L'emploi du complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF est contre-indiqué chez les patients ayant un mécanisme de coagulation normal, ainsi que chez les patients présentant une hypersensibilité au produit.

Il ne doit pas être donné à des patients présentant des signes importants de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de fibrinolyse. Dans le cas des patients chez lesquels on a diagnostiqué une coronaropathie potentielle ou avérée, tout comme chez les patients ayant une thrombose et/ou une embolie aiguës (y compris l'infarctus du myocarde), l'administration de FEIBA NF est uniquement indiquée en cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital du patient.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Surveiller les signes et symptômes d'accidents thromboemboliques chez les patients recevant FEIBA.
- Le médecin doit discuter des risques et des avantages de ce produit avec le patient avant de le lui prescrire ou de le lui administrer (se reporter à « Mises en garde – Généralités »).
- Pendant la période de pharmacovigilance, des accidents thromboemboliques ont été signalés après la perfusion de FEIBA, notamment après l'administration de doses élevées et/ou chez des patients présentant des facteurs de risque thrombotique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Des essais cliniques ont montré que la réponse au traitement par le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF peut varier d'un patient à l'autre sans corrélation avec le titre d'inhibiteurs du patient. La réponse peut aussi varier en fonction du type d'hémorragie (p. ex., hémorragie articulaire vs hémorragie du SNC).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

En règle générale, on recommande une dose de 50 à 100 unités FEIBA de FEIBA NF par kg de poids corporel. Il y a cependant lieu de faire une distinction entre les indications suivantes, dont chacune a fait l'objet d'une évaluation clinique approfondie :

Indication	Dose	Fréquence et durée
Hémorragies articulaires	50 à 75 unités par kg de poids corporel	<ul style="list-style-type: none">• Toutes les 12 heures• La dose peut être portée à 100 unités par kg de poids corporel à intervalles de 12 heures.• Poursuivre le traitement jusqu'à l'apparition de signes nets d'une amélioration clinique tels que réduction de l'œdème, atténuation des douleurs ou mobilisation de l'articulation.• La posologie quotidienne ne doit pas dépasser 200 unités par kg de poids corporel.

Indication	Dose	Fréquence et durée
Hémorragie muqueuse	50 unités par kg de poids corporel	<ul style="list-style-type: none"> Intervalles de 6 heures sous surveillance étroite (inspection du site de l'hémorragie, mesures répétées de l'hématocrite) Si des doses plus élevées sont administrées, il faut prolonger l'intervalle entre les doses afin de garantir qu'une dose journalière maximale de 200 unités par kg de poids corporel ne soit pas dépassée.
Hémorragie des tissus mous (p. ex., hémorragie rétropéritonéale)	100 unités par kg de poids corporel	<ul style="list-style-type: none"> Intervalles de 12 heures recommandés Ne pas dépasser une posologie journalière de 200 unités par kg de poids corporel.
Autres hémorragies graves (p. ex., hémorragie du SNC)	100 unités par kg de poids corporel	<ul style="list-style-type: none"> Intervalles de 12 heures Lorsqu'il faut raccourcir les intervalles entre les doses afin de parvenir à une amélioration clinique nette, il ne faut pas dépasser une dose maximale journalière de 200 unités par kg de poids corporel.
Chirurgie	50 à 100 unités par kg de poids corporel	<ul style="list-style-type: none"> Intervalles de 6 heures recommandés Ne pas dépasser une posologie journalière de 200 unités par kg de poids corporel.
Prophylaxie systématique (prévention des épisodes hémorragiques)	85 ± 15 unités par kg de poids corporel (70 à 100 unités par kg de poids corporel)	<ul style="list-style-type: none"> Tous les deux jours 3 à 4 fois par semaine Ajuster la dose en fonction de la réponse clinique du patient.

* Une unité Bethesda est définie comme étant la quantité d'anticorps nécessaire pour neutraliser 50 % de l'activité du facteur VIII dans du plasma humain moyen frais après une incubation de 2 heures à 37 °C.

4.3 Reconstitution

Mode d'emploi du dispositif BAXJECT II Hi-Flow

Reconstitution de la poudre pour préparer une solution injectable

Employer une technique aseptique pendant tout le processus.

1. Réchauffer la fiole non ouverte contenant le solvant (eau stérile pour injection, Ph. Eur.) à la température ambiante au besoin, par exemple la plonger dans un bain d'eau stérile chaude pendant plusieurs minutes (température maximum : + 37 °C).
2. Enlever les capuchons des fioles contenant FEIBA et le solvant, puis nettoyer les bouchons de caoutchouc des deux fioles avec une solution germicide et laisser sécher. Placer les fioles sur une surface plane.
3. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en détachant la pellicule, sans toucher l'intérieur (fig. a). Ne pas retirer le dispositif de transfert de l'emballage.
4. Retourner l'emballage contenant le dispositif et insérer le perforateur en plastique transparent au centre du bouchon de la fiole de solvant (fig. b). Saisir le rebord de l'emballage et tirer sur l'emballage pour en retirer le dispositif BAXJECT II Hi-Flow (fig. c). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow.
5. Le dispositif de transfert étant fixé à la fiole de solvant, retourner le système pour que la fiole de solvant se retrouve sur le dessus du dispositif. Insérer le perforateur de plastique violet du dispositif BAXJECT II Hi-Flow dans le bouchon de caoutchouc de la fiole de FEIBA. Sous l'effet du vide, le solvant sera aspiré dans la fiole de FEIBA (fig. d).
6. Agiter doucement la fiole jusqu'à dissolution complète de la poudre. S'assurer que FEIBA est complètement dissous, autrement la matière active ne traversera pas le filtre du dispositif.

Fig. a



Fig. b



Fig. c

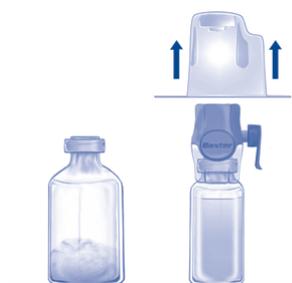


Fig. d



Injection/perfusion

Employer une technique aseptique pendant tout le processus.

1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow. Prendre la seringue et l'insérer dans le dispositif BAXJECT II Hi-Flow (NE PAS ASPIRER D'AIR DANS LA SERINGUE) (fig. e).
2. Retourner le système (la fiole de FEIBA se retrouve sur le dessus). Aspirer la solution de FEIBA dans la seringue en tirant lentement sur le piston (fig. f).
3. Retirer la seringue du dispositif.
4. Injecter lentement la solution par voie intraveineuse au moyen d'un ensemble de perfusion doté d'une aiguille à ailettes.

Fig. e



Fig. f



Ne pas dépasser un débit de perfusion de 2 unités FEIBA par kg de poids corporel et par minute. Une pompe à seringue peut être utilisée pour contrôler la vitesse d'administration.

Ne pas réfrigérer après reconstitution!

Après reconstitution, il faut inspecter la solution et vérifier si elle contient des particules ou si elle est décolorée avant de l'administrer. Ne pas utiliser les solutions troubles ou contenant des dépôts.

Il faut éviter de mélanger FEIBA avec d'autres produits ou substances. Il est conseillé de rincer les dispositifs d'accès veineux avec une solution saline isotonique avant et après la perfusion de FEIBA.

Après reconstitution complète de FEIBA NF, l'injection ou la perfusion doit commencer le plus rapidement possible et doit être achevée dans les trois heures qui suivent la reconstitution.

La solution doit être administrée par injection intraveineuse ou par perfusion intraveineuse, la vitesse maximale d'injection ou de perfusion ne devant pas dépasser 2 unités par kg de poids corporel par minute. Chez un patient pesant 75 kg, cela correspond à une vitesse de perfusion de 2,5 à 7,5 mL par minute, en fonction du nombre d'unités par fiole (voir l'étiquette de la fiole).

5 SURDOSAGE

Parmi les accidents thromboemboliques signalés, certains sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg. Si on observe des signes ou des symptômes d'accidents thromboemboliques, il faut immédiatement mettre fin à la perfusion et instaurer les mesures diagnostiques et thérapeutiques adéquates.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant de biosimilaires, les praticiens de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF est présenté sous forme de poudre lyophilisée, et est accompagné d'un volume convenable d'eau stérile pour préparations injectables, Ph. Eur., et d'un dispositif Baxject II Hi-Flow.

FEIBA est offert en fioles unidoses aux concentrations nominales suivantes :

Concentration nominale	Code de couleur	Plage d'activité en facteur VIII	Volume d'eau stérile
500 unités	Orange	350 à 650 unités par fiole	10 mL
500 unités	Bleu	350 à 650 unités par fiole	20 mL
1 000 unités	Vert pâle	700 à 1 300 unités par fiole	20 mL
2 500 unités	Bourgogne	1 750 à 3 250 unités par fiole	50 mL

Le nombre d'unités FEIBA d'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII est indiqué sur l'étiquette de chaque fiole.

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	----------------------------

Injection ou perfusion intraveineuse	350 à 650 unités par 10 mL 350 à 650 unités par 20 mL 700 à 1 300 unités par 20 mL 1 750 à 3 250 unités par 50 mL	Chlorure de sodium et citrate trisodique
--------------------------------------	--	--

7 DESCRIPTION

Le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF est une fraction lyophilisée stérile du plasma humain à activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII. *In vitro*, FEIBA NF réduit le temps de céphaline activé (TCA) du plasma contenant l'inhibiteur du facteur VIII. L'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII est exprimée en unités arbitraires. Une unité d'activité est définie comme étant la quantité de FEIBA NF nécessaire pour réduire à 50 % de la valeur à blanc le TCA d'un plasma de référence contenant un titre élevé de l'inhibiteur du facteur VIII.

FEIBA NF contient les facteurs II, IX et X, principalement sous forme inactivée, ainsi que le facteur VII, principalement sous forme activée. Le produit renferme un nombre à peu près égal d'unités court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII et de facteurs du complexe prothrombique. Il contient en outre de 1 à 6 unités d'antigène du facteur VIII coagulant (F VIII C : Ag) par mL. Les facteurs du système producteur de la kinine n'y sont présents qu'à l'état de traces. Il ne contient pas d'héparine.

FEIBA NF reconstitué contient 4 mg de citrate trisodique x 2H₂O et 8 mg de chlorure de sodium par mL.

FEIBA NF a été préparé à partir de source plasma et/ou de plasma frais congelé. Les dons individuels de plasma humain sont combinés pour former des pools de plasma. Avant d'être utilisés pour la production de FEIBA NF, les pools de plasma sont analysés par PCR pour détecter la présence des séquences génomiques du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) et de type 2 (VIH-2), du virus de l'hépatite A (VHA), du virus de l'hépatite B (VHB), du virus de l'hépatite C (VHC) et du parvovirus B19 (VB19).

Pour éviter la transmission d'agents infectieux par l'administration de FEIBA NF, on a recours aux processus de fabrication établis et utilisés dans les centres de prélèvement du plasma et les laboratoires de tests du plasma, conçus pour réduire le risque de transmission des infections virales. Ceux-ci comprennent notamment des mesures pour la sélection des donneurs et du plasma**, ainsi que des étapes de suppression et d'inactivation du virus pendant la fabrication.

** Toutes les unités de plasma utilisées pour la fabrication sont testées pour les taux d'ALT et sont Ag HBs négatives, Ac VHC négatives ainsi qu'Ac VIH-1 et Ac VIH-2 négatives. Avant tout traitement ultérieur, tous les dons individuels de plasma sont mis en quarantaine afin de pouvoir éventuellement retrouver les dons de plasma soupçonnés d'être contaminés.

Ce produit est préparé à partir de grandes quantités de plasma humain qui peuvent contenir les agents étiologiques de l'hépatite et d'autres maladies virales.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF est indiqué uniquement chez les patients ayant des inhibiteurs circulants contre un ou plusieurs facteurs de coagulation. Il ne doit pas être employé pour le traitement des épisodes hémorragiques dus à un déficit en facteurs de coagulation, ni être donné à des patients présentant des signes importants de CIVD ou de fibrinolyse.

Il faut redoubler de prudence si FEIBA doit être administré à des patients présentant un risque de CIVD, de thrombose artérielle ou de thrombose veineuse.

Aux premiers signes ou symptômes d'un accident thromboembolique, il faut immédiatement mettre fin à la perfusion et instaurer les mesures diagnostiques et thérapeutiques pertinentes.

Des accidents thromboemboliques, y compris la CIVD, la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (AVC), sont survenus pendant le traitement par FEIBA. Bon nombre de ces accidents sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg/jour ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque (notamment la CIVD, l'athérosclérose avancée, les lésions par écrasement ou la septicémie) d'accidents thromboemboliques (p. ex., pendant la période postopératoire ou en présence d'une maladie hépatique, d'une infection, d'une inflammation, d'un cancer, d'une angine de poitrine ou d'un infarctus du myocarde). Un traitement concomitant par un facteur VIIa recombinant peut augmenter le risque d'accident thromboembolique. L'éventualité de tels facteurs de risque doit toujours être prise en considération chez les patients atteints d'hémophilie congénitale et acquise.

Aucun cas de microangiopathie thrombotique n'a été signalé lors des études cliniques portant sur FEIBA. Des cas de microangiopathie thrombotique ont été signalés lors d'un essai clinique portant sur l'émicizumab au cours duquel des sujets ont reçu FEIBA pour traiter une hémorragie survenant pendant la prophylaxie. L'innocuité et l'efficacité de FEIBA dans le traitement de l'hémorragie survenant pendant une prophylaxie par l'émicizumab n'ont pas été établies. Il faut sopeser les bienfaits et les risques si FEIBA doit être utilisé chez un patient qui reçoit l'émicizumab en prophylaxie. Si le traitement par FEIBA est considéré comme nécessaire pour un patient recevant l'émicizumab, celui-ci doit faire l'objet d'un suivi étroit par son médecin.

FEIBA peut précipiter des réactions d'hypersensibilité de type allergique qui incluent l'urticaire, l'œdème de Quincke, des manifestations gastro-intestinales, le bronchospasme et l'hypotension; ces réactions peuvent être graves et généralisées (p. ex., anaphylaxie avec urticaire et œdème de Quincke, bronchospasme et choc circulatoire). Les réactions allergiques doivent être traitées par des antihistaminiques et des glucocorticoïdes. En cas de choc, des soins médicaux doivent être instaurés, le cas échéant. D'autres réactions à la perfusion comme les frissons, la pyrexie et l'hypertension ont également été signalées.

Aux premiers signes ou symptômes d'une réaction à la perfusion ou d'hypersensibilité, il faut cesser l'administration de FEIBA et instaurer des soins médicaux adéquats.

Lorsqu'on envisage de reprendre l'administration de FEIBA chez des patients présentant une hypersensibilité avérée ou soupçonnée au produit, il faut attentivement pondérer l'avantage attendu et le risque d'une nouvelle exposition, en tenant compte du type avéré ou soupçonné d'hypersensibilité (allergique ou non allergique) des patients, y compris le remède possible et/ou le traitement préventif ou d'autres agents thérapeutiques.

Ne pas dépasser 100 unités par kg de poids corporel par dose individuelle du complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF et 200 unités par kg de poids corporel par jour de FEIBA NF.

Ne pas administrer de doses élevées de FEIBA NF à moins que cela soit absolument nécessaire pour achever l'hémostase. En cas de changements de la tension artérielle, de pouls irrégulier, de détresse respiratoire, de douleur thoracique ou de toux, arrêter immédiatement la perfusion et prendre des mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées.

Biologiquement, la CIVD se traduit par une diminution du taux de fibrinogène, une thrombopénie et/ou la présence de produits de dégradation de la fibrine et/ou du fibrinogène (PDF). Les autres signes révélateurs d'une CIVD sont des temps de thrombine, de prothrombine et de céphaline significativement allongés.

Les tests tels que le TCA, le temps de coagulation du sang total et le thromboélastogramme (TEG), qui sont destinés à mesurer l'efficacité, ne sont pas en corrélation avec l'amélioration clinique. Pour cette raison, les tentatives visant à obtenir une normalisation de ces valeurs en augmentant la dose de FEIBA NF peuvent échouer et sont fortement déconseillées en raison du risque de CIVD par surdosage.

Ce produit est fabriqué à partir de composantes du sang humain, lequel pourrait contenir les agents responsables de l'hépatite et d'autres maladies virales. Les étapes habituelles de la prévention des infections attribuables à l'administration de produits pharmaceutiques dérivés de sang ou de plasma humain incluent le choix des donneurs, les tests de dépistage de marqueurs d'infections spécifiques dans les dons individuels et les pools de plasma, ainsi que l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pouvant inactiver ou éliminer les virus. Malgré toutes ces procédures, lorsqu'on administre des produits pharmaceutiques dérivés de sang ou de plasma humain, on ne peut éliminer entièrement le risque de transmission d'agents infectieux. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que pour les virus non enveloppés comme le VHA. L'utilité des mesures prises risque d'être limitée dans le cas des virus non enveloppés comme le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection foétale) et les personnes immunodéprimées ou présentant une érythroïèse accrue (p. ex., en cas d'anémie hémolytique).

Il faut envisager une vaccination adéquate (contre l'hépatite A et B) chez les patients qui reçoivent régulièrement/à répétition des produits dérivés du plasma comme FEIBA.

PRÉCAUTIONS

En raison de facteurs propres à chaque patient, la réponse à un agent court-circuitant peut varier et, dans certaines situations hémorragiques données où les patients présentent une réponse insuffisante à un agent court-circuitant, l'emploi d'un autre agent doit être envisagé.

Une réponse anamnesticque avec augmentation du titre de l'inhibiteur du facteur VIII a été observée dans 20 % des cas (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les données cliniques et les données publiées portent à croire que l'efficacité de FEIBA ne diminue pas.

Après l'administration de fortes doses de FEIBA, l'augmentation transitoire d'anticorps de surface à l'hépatite B transmis par immunisation passive peut entraîner une interprétation erronée des résultats positifs des épreuves sérologiques.

FEIBA contient des isohémagglutinines anti-A et anti-B. La transmission passive des anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires (p. ex., A, B et D) peut interférer avec certaines analyses sérologiques visant à révéler la présence d'anticorps anti-érythrocytaires, comme le test à l'antiglobuline (test de Coombs).

La quantité de sodium dans la dose quotidienne maximale peut dépasser l'apport quotidien recommandé de sodium alimentaire pour les patients suivant un régime hyposodique. Chez ces patients, la quantité de sodium provenant du produit doit être calculée et prise en considération dans le cadre de l'apport sodique alimentaire.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe aucune donnée sur les effets de FEIBA sur la capacité à conduire ou à faire fonctionner un véhicule ou toute autre machinerie lourde.

Surveillance et tests de laboratoire

En cas de réponse inadéquate au traitement par le produit, il est recommandé d'effectuer une numération plaquettaire, car un taux suffisant de plaquettes intactes fonctionnelles est considéré comme une condition à l'efficacité du produit.

Étant donné que le mode d'action est complexe, aucune surveillance directe de la substance médicamenteuse n'a été effectuée. Les épreuves de coagulation, comme la détermination du temps de coagulation du sang total et la détermination du temps de céphaline activé (TCA), ne sont pas forcément liées à une amélioration clinique.

Des tests hémostatiques globaux, tels que le TEG ou le test de génération de thrombine (TGT), peuvent représenter des outils utiles pour surveiller et optimiser le traitement. Toutefois, ils sont actuellement considérés comme étant exploratoires.

Fertilité

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été réalisée avec FEIBA.

Les effets de FEIBA sur la fertilité sont inconnus.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

Risque de catégorie C en cas de grossesse

L'innocuité de FEIBA NF pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. La grossesse et le post-partum sont caractérisés par une augmentation du risque de thrombose, et plusieurs complications de la grossesse sont liées à un risque accru de CIVD. Ne prescrire FEIBA NF à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue.

8.1.2 Allaitement

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Puisque de nombreux autres médicaments le sont, des précautions devraient être prises.

8.1.3 Enfants

- Des rapports de cas et des données d'études cliniques limitées suggèrent que FEIBA peut être utilisé chez les enfants de moins de six (6) ans pour la maîtrise d'épisodes hémorragiques spontanés et les interventions chirurgicales
- On ne dispose d'aucune donnée pour les enfants âgés de moins de six ans en ce qui a trait à l'utilisation de FEIBA NF en tant que traitement prophylactique systématique.
- On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de FEIBA NF chez le nouveau-né.

8.1.4 Personnes âgées

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de FEIBA chez les personnes âgées.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Occasionnellement, on a observé des signes biologiques et/ou cliniques de CIVD après l'utilisation de fortes doses de complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF (perfusion unique de plus de 100 unités par kg de poids corporel et doses journalières de 200 unités par kg de poids corporel).

Parmi les autres symptômes d'une hypersensibilité aux produits dérivés du plasma, on compte la léthargie et l'agitation.

9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux

médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables de la présente section ont été signalés lors de deux études sur FEIBA utilisé pour traiter des épisodes hémorragiques survenus chez des enfants et des adultes atteints d'hémophilie A ou B présentant des inhibiteurs des facteurs VIII ou IX. Une étude a également admis des patients atteints d'hémophilie acquise présentant des inhibiteurs du facteur VIII (4 patients sur 49).

Effets indésirables signalés lors d'essais cliniques			
Classification par système organique (CSO)	Terme privilégié par MedDRA (version - 18.0)	Catégorie de fréquence	Rapport de fréquence (pourcentage) n = 36
AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE	Augmentation du titre d'inhibiteurs (réponses anamnestiques)*,a	Inconnue	—
AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE	Hypersensibilité^c	Fréquents	1/36 (2,8)
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX	Somnolence* Étourdissements^b Dysgueusie* Céphalées^c	Inconnue Fréquents Inconnue Fréquents	— 1/36 (2,8) 1/36 (2,8)
AFFECTIONS VASCULAIRES	Hypotension^c	Fréquents	1/36 (2,8)
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES	Dyspnée*	Inconnue	—
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Nausées*	Inconnue	—
AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ	Éruption cutanée^c	Fréquents	1/36 (2,8)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Frissons* Pyrexie* Douleur thoracique* Gêne thoracique*	Inconnue Inconnue Inconnue Inconnue	— — — —

ÉPREUVES DE LABORATOIRE	Test positif de détection des anticorps de surface à l'hépatite B^c	Fréquents	3/36 (8,3)
--------------------------------	--	-----------	------------

Légende : La fréquence d'EI est établie selon l'échelle suivante : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$)

* Il est impossible d'estimer avec précision le taux de ces effets indésirables à partir des données dont on dispose. EI rapportés dans les études originales seulement (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin L.J. et coll., 1981).

^a L'augmentation du titre d'inhibiteurs (réponse anamnestic) [qui ne constitue pas un terme privilégié de MedDRA] consiste en une augmentation des titres d'inhibiteurs antérieurs survenue après l'administration de FEIBA.

^b EI rapportés dans les études originales (Hilgartner 1983, 2003; Sjamsoedin L.J. et coll., 1981) et l'étude sur la prophylaxie (090701). La fréquence indiquée provient de l'étude sur la prophylaxie.

^c EI rapportés dans l'étude sur la prophylaxie (090701). La fréquence indiquée provient de l'étude sur la prophylaxie seulement.

9.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Il est impossible d'estimer la fréquence étant donné la nature des données. Elle est donc classée comme étant inconnue :

Classification par système organique selon le MedDRA	Terme privilégié par le MedDRA (version - 8.0)
AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE	Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE	Réaction anaphylactique
AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX	Paresthésie AVC thrombotique AVC embolique
AFFECTIONS CARDIAQUES	* Infarctus du myocarde Tachycardie
AFFECTIONS VASCULAIRES	Thrombose Thrombose veineuse Thrombose artérielle Hypertension Bouffées vasomotrices
AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES	Embolie pulmonaire Bronchospasme Respiration sifflante Toux
AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	Vomissements Diarrhée Gêne abdominale

AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ	Œdème de Quincke Urticaire Prurit
TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION	Malaise Sensation de chaleur Douleur au site d'injection

* Les infarctus du myocarde sont survenus après l'administration de doses excédant la dose quotidienne maximale et/ou après une administration prolongée et/ou en présence de facteurs de risque de thromboembolie.

Une injection ou une perfusion intraveineuse rapide peut entraîner une douleur en coup de poignard et un engourdissement au niveau du visage et des extrémités, ainsi qu'une chute de la tension artérielle.

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

Aucune étude adéquate et bien contrôlée de l'utilisation combinée ou séquentielle de FEIBA et du facteur VIIa recombinant, d'agents antifibrinolytiques ou de l'émicizumab n'a été effectuée.

La possibilité d'accidents thromboemboliques doit être envisagée lorsque des agents antifibrinolytiques à action générale comme l'acide tranéxamique ou l'acide aminocaproïque sont utilisés pendant le traitement par FEIBA. Ainsi, les agents antifibrinolytiques ne doivent pas être utilisés dans les 6 à 12 heures, approximativement, après l'administration de FEIBA.

Pour les cas d'utilisation concomitante de facteur VII activé recombinant (rFVIIa), les données provenant d'observations cliniques et in vitro portent à croire qu'une interaction médicamenteuse est possible (pouvant entraîner des effets indésirables comme un accident thromboembolique).

L'expérience tirée d'un essai clinique sur l'émicizumab laisse croire à l'existence d'une interaction médicamenteuse possible avec l'émicizumab lorsque FEIBA est utilisé pour traiter une hémorragie survenant pendant la prophylaxie.

Les facteurs de coagulation dérivés du plasma humain peuvent être adsorbés par les surfaces internes de certains dispositifs d'injection ou de perfusion. Si cela survient, le traitement pourrait échouer. Ainsi, seuls des dispositifs d'injection ou de perfusion en plastique doivent être utilisés avec FEIBA.

10.2 Interactions médicament-médicaments

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Aucune étude de compatibilité n'a été effectuée pour ce produit. Ainsi, FEIBA ne doit pas être mélangé à d'autres solvants ou produits médicaux.

10.3 Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

10.4 Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

10.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10.6 Interactions médicament-mode de vie

Il n'existe aucune donnée sur les effets de FEIBA sur la capacité à conduire ou à faire fonctionner un véhicule ou toute autre machinerie lourde.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La réponse anamnestic est une augmentation du titre d'inhibiteurs (anticorps) antérieurs chez certains patients. FEIBA contient le facteur IX et des traces de facteur VIII, ce qui déclenche une réaction immunitaire secondaire entraînant une augmentation du titre d'inhibiteurs. La réponse anamnestic est généralement transitoire; les titres diminuent avec le temps, avec l'utilisation régulière continue de FEIBA. L'augmentation du titre d'inhibiteurs n'a pas de répercussions sur l'efficacité de FEIBA.

Le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF est une préparation de complexe prothrombique activée. Bien que le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF contienne les facteurs de coagulation du complexe prothrombique, il diffère des préparations non activées par son haut degré d'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII; cette activité est exprimée en unités arbitraires selon le lot de fabrication.

Le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF a été conçu pour le traitement des patients présentant des inhibiteurs des facteurs de coagulation, plus particulièrement les patients ayant des inhibiteurs du facteur VIII et chez lesquels l'efficacité d'un traitement par les préparations de facteur VIII est limitée. Il a été démontré que le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF corrigeait les troubles de la coagulation en court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII et en amorçant le mécanisme de coagulation à un stade où le facteur VIII n'est plus nécessaire. Le mécanisme par lequel l'inhibiteur du facteur VIII est court-circuité a été examiné *in vitro* par plusieurs auteurs.

Certains des essais précliniques ont été entrepris alors que le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA avait déjà été administré avec succès chez des patients ayant des troubles de la coagulation et présentant des inhibiteurs. Son utilisation précoce chez des humains paraissait tout à fait justifiée étant donné que la composition du complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA, comme préparation de complexe prothrombique activée, ne différait que légèrement des préparations de complexe prothrombique non activées. Un autre argument en faveur de l'utilisation clinique était l'absence d'un modèle animal adéquat pouvant être comparable aux patients ayant des inhibiteurs du facteur VIII : un argument qui est encore valable aujourd'hui. Les études précliniques menées à un stade ultérieur visaient essentiellement à caractériser la

préparation de complexe prothrombique activée, notamment pour le développement futur du produit. Il est important de souligner par ailleurs que les essais de toxicité et de thrombogénicité ont été menés sur des animaux ayant un système de coagulation normal et que ces essais ne permettent donc pas d'établir une comparaison avec les groupes de patients pour lesquels les préparations de complexe prothrombique activées sont indiquées. Comme pour tous les produits sanguins d'origine humaine, l'utilisation répétée chez un seul et même animal n'est pas possible en raison de l'antigénicité du matériel d'essai.

Ce qui a été dit sur les essais d'innocuité s'applique également pour les essais d'efficacité. Il n'y a pas de modèle animal qui pourrait être corrélé aux groupes de patients décrits plus haut. Les essais sur des chiens hémophiles ne peuvent pas servir à évaluer l'efficacité du produit puisque les patients hémophiles sans inhibiteur ne recevraient pas le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF. Cependant, l'efficacité de FEIBA NF a été évaluée dans différents modèles animaux : la quantification de la thrombogénicité de FEIBA NF a été comparée dans un modèle de lapin en stase, et l'efficacité a été évaluée dans un modèle de lapin en hémorragie.

Tests *in vitro*

Ces tests ont été menés pour démontrer que le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA VH a une composition semblable à celle des préparations de complexe prothrombique non activées. Les résultats des tests réalisés sur huit lots de FEIBA VH démontrent que FEIBA VH a une activité des facteurs II, VII, IX et X, exprimée en unités de facteurs II, VII, IX et X, à peu près équivalente à l'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII, exprimée en unités FEIBA. Une fiole de FEIBA contient de 440 à 660 unités FEIBA, de 550 à 750 unités du facteur II, de 411 à 809 unités du facteur VII, de 336 à 871 unités du facteur IX et de 480 à 560 unités du facteur X. Le facteur VII est présent principalement sous forme activée : de 89 % à 98 % de l'activité totale du facteur VII dans FEIBA se présente sous forme activée.

Tests *in vivo* de détermination de la thrombogénicité de FEIBA NF

Trois lots de FEIBA NF et trois lots de FEIBA VH ont été testés dans un modèle de lapin en stase veineuse. Chaque groupe comptait six animaux. Chaque préparation de FEIBA a été évaluée en cinq doses i.v. différentes (1, 4, 10, 20 et 40 U/kg) afin d'obtenir des courbes de dose-réponse complètes. Les courbes de dose-réponse obtenues étaient presque identiques pour les deux préparations ainsi que pour chacun des trois lots comparés de FEIBA NF et FEIBA VH.

Ces résultats ne peuvent pas et ne doivent pas être utilisés pour interpréter l'efficacité de FEIBA. Ces données ne peuvent non plus être utilisées sans restriction pour l'évaluation de l'innocuité puisqu'il s'agit d'un « test de stase veineuse » effectué sur des lapins présentant une coagulation sanguine normale; les résultats ne peuvent donc pas être comparés aux résultats cliniques chez des patients ayant des troubles de la coagulation et porteurs d'inhibiteurs.

En général, l'expérience clinique montre que FEIBA NF ne produit pas d'effet thrombogène lorsqu'il est administré à des doses ne dépassant pas 100 unités FEIBA/kg de poids corporel. Dans le test de Wessler, l'administration de 4 unités FEIBA/kg de poids corporel n'est pas thrombogène, mais des doses plus fortes peuvent avoir des effets thrombogènes.

Tests *in vivo* de détermination de l'efficacité de FEIBA NF

Trois lots de FEIBA NF ont été comparés à un lot de FEIBA VH dans un modèle de lapin en hémorragie atteint d'hémophilie A induite par des anticorps avec inhibiteurs du facteur VIII. FEIBA à une dose de 100 unités FEIBA/kg de poids corporel ou une solution tampon ont été administrés en perfusion, et le taux de saignement au niveau des cuticules a été déterminé en parallèle. Trente minutes plus tard, le taux de saignement au niveau des cuticules a de nouveau été mesuré. Les données ont été analysées statistiquement. À une dose de 100 U FEIBA/kg, aucune différence statistiquement significative dans la capacité à réduire le débit sanguin n'a été démontrée entre FEIBA NF et FEIBA VH. À une dose de 100 U FEIBA/kg de poids corporel, les deux produits ont réduit à près de zéro l'augmentation du taux de saignement lié à l'inhibiteur du facteur VIII, indiquant ainsi une activité procoagulante élevée alors que la solution tampon témoin n'a eu aucun effet sur l'intensité du saignement. Ce résultat montre que la nanofiltration n'a pas altéré les caractéristiques du produit.

Pharmacologie de l'innocuité (tests *in vivo* de détermination du risque de réaction anaphylactoïde)

Le risque de réaction anaphylactoïde évalué chez un modèle de cobaye pour un bronchospasme à la suite de l'administration de FEIBA NF est au moins aussi faible dans une utilisation clinique qu'après l'administration de FEIBA VH.

11.1 Mode d'action

Les composantes du complexe prothrombique activé, le zymogène prothrombine (FII) et le facteur X activé (FXa) jouent un rôle crucial dans le mode d'action de FEIBA. Les autres zymogènes et les enzymes actives améliorent le processus de génération de thrombine à la surface des plaquettes activées, permettant ainsi d'obtenir une hémostase sans qu'il y ait de facteur VIII (ou IX).

11.2 Pharmacocinétique

Étant donné que FEIBA NF est composé de différents facteurs de coagulation possédant différentes demi-vies, aucune conclusion définitive ne peut être émise concernant les propriétés pharmacocinétiques de FEIBA NF.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

FEIBA NF peut être gardé au réfrigérateur ou à température ambiante (entre 2 °C et 25 °C) pendant la durée de conservation du produit.

Éviter de congeler pour ne pas endommager la fiole de diluant.

Ne pas utiliser FEIBA NF au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Solutions reconstituées

Le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF ne doit être reconstitué qu'immédiatement

avant l'administration. La solution doit ensuite être utilisée rapidement. Jeter toute solution non utilisée.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

14 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre:	Activité de court-circuitage de l'inhibiteur du facteur VIII
Nom chimique :	Sans objet
Formule et masse moléculaire :	Sans objet
Formule de structure:	<p>FEIBA est composé des zymogènes des facteurs procoagulants FII, FVII, FIX, FX et de la protéine C anticoagulante selon un ratio équilibré sur le plan physiologique, environ 1 U par unité FEIBA. FEIBA contient des traces de facteurs II, IX et X activés ainsi que du facteur VII activé; l'antigène coagulant du facteur VIII (FVIII C:Ag) est présent à une concentration maximale de 0,1 U par unité FEIBA. Les facteurs du système kallikréine-kinine ne sont pas décelables ou ne sont présents qu'à l'état de traces, le cas échéant.</p> <p>Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X provenant de sang humain ainsi que leurs formes activées sont des glycoprotéines caractérisées par 10 à 12 résidus d'acide γ-carboxyglutamique, qui se trouvent dans la région amino-terminale des zymogènes ainsi que dans la région des sérines protéases.</p>
Propriétés physicochimiques :	Sans objet

Caractéristiques du produit

FEIBA NF est un complexe coagulant anti-inhibiteur (CCAI). Son activité est basée sur ce que l'on appelle son « activité de court-circuitage de l'inhibiteur du facteur VIII », c'est-à-dire l'activation de la cascade de la coagulation par plusieurs réactions, ce qui permet d'obtenir une hémostase même en l'absence de facteur VIII (ou IX).

Inactivation des virus

Les étapes habituelles de la prévention des infections attribuables à l'administration de produits pharmaceutiques dérivés de sang ou de plasma humain incluent le choix des donneurs, les tests de dépistage de marqueurs d'infections spécifiques dans les dons individuels et les pools de plasma, ainsi que l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces d'inactivation des virus. Le processus de fabrication de FEIBA NF comprend une étape de nanofiltration ainsi qu'un traitement à la vapeur en deux étapes pour l'inactivation des virus et la réduction de la charge

virale. La nanofiltration consiste en une filtration à travers un filtre de 75 nm suivie d'une filtration à travers un filtre de 35 nm. Le traitement à la vapeur est effectué pendant 10 heures à une température de $60\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ avec une surpression de $190 \pm 25\text{ mbar}$, puis pendant une 1 h à une température de $80\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ avec une surpression de $375 \pm 35\text{ mbar}$.

Malgré toutes ces procédures, lorsqu'on administre des produits pharmaceutiques dérivés de sang ou de plasma humain, on ne peut éliminer entièrement le risque de transmission d'agents infectieux. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que pour les virus non enveloppés comme le VHA et le parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (contre l'hépatite A et B) doit être envisagée chez les patients recevant régulièrement/à répétition des produits inhibiteurs du facteur VIII dérivés du plasma humain.

15 ESSAIS CLINIQUES

15.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Une étude clinique visant à tester le facteur antihémophilique soumis à un traitement similaire par chauffage à la vapeur a montré qu'aucun des 4 lots étudiés n'avait produit une hépatite non A, non B chez des patients suivis de près qui n'avaient jamais reçu de produits sanguins.

Deux essais cliniques prospectifs ont confirmé l'innocuité et l'efficacité de FEIBA VH. La première étude, conduite par Sixma et ses collaborateurs en 1979 et au début de 1980, était une étude randomisée à double insu comparant l'effet de FEIBA VH à celui de PROTHROMPLEX IMMUNO (concentré de complexe prothrombique non activé) chez 15 patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteur du facteur VIII. Un total de 150 épisodes hémorragiques (intéressant principalement les articulations et le système musculosquelettique, plus quelques hémorragies mucocutanées) ont été traités. Une dose unique de 88 unités FEIBA par kg de poids corporel a été administrée uniformément dans le cadre des traitements par FEIBA VH. L'étude a montré que, sur la base d'une évaluation subjective des patients, FEIBA avait été pleinement efficace dans 41 % des épisodes et partiellement efficace dans 24,6 % des épisodes (soit une efficacité combinée de 65,6 %), alors que PROTHROMPLEX IMMUNO était jugé pleinement efficace dans 25 % des épisodes et partiellement efficace dans 21,4 % des épisodes (soit une efficacité combinée de 46,4 %).

La deuxième étude portant sur FEIBA était une étude multiclinique menée par Hilgartner et ses collaborateurs. Son but était d'évaluer l'efficacité de FEIBA dans le traitement des épisodes hémorragiques articulaires, muqueux et musculocutanés, ainsi que des hémorragies d'urgence telles que les hémorragies du système nerveux central et celles survenant dans le cadre d'interventions chirurgicales. Quarante-neuf (49) patients présentant des titres d'inhibiteurs supérieurs à 5 unités Bethesda (de neuf centres d'hémophilie collaborateurs) ont reçu 489 doses unitaires pour le traitement de 165 épisodes hémorragiques. La posologie usuelle était de 50 unités FEIBA par kg de poids corporel, renouvelées, en cas de besoin, toutes les 12 heures (toutes les 6 heures dans le cas d'une hémorragie des muqueuses). Les hémorragies ont pu être maîtrisées dans 153 épisodes (93 %). Dans 130 des épisodes (78 %),

l'hémostase a été obtenue dans les 36 heures avec une ou plusieurs perfusions. Dans le cas de 36 % de ces épisodes, l'hémorragie a été maîtrisée dans les 12 heures avec une perfusion. Dans une tranche supplémentaire de 14 % d'épisodes hémorragiques, une réponse a été obtenue après plus de 36 heures.

Sur les 489 doses unitaires administrées, 18 (3,7 %) seulement ont causé des réactions transitoires mineures chez les receveurs. Dix (10) patients sur 49 (20 %) ont accusé une augmentation de leur titre d'inhibiteurs. Chez 5 d'entre eux (10 %), le titre a augmenté de dix fois ou plus. Toutefois, 3 de ces 10 patients avaient reçu des concentrés de facteur VIII ou de facteur IX au cours des 2 semaines précédant le traitement par FEIBA. Selon les observations, ces augmentations anamnestiques n'ont pas diminué l'efficacité du complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA.

Étude sur la prophylaxie systématique

Une étude clinique multicentrique, ouverte, prospective, randomisée et menée en groupes parallèles a comparé l'administration de FEIBA NF en prophylaxie à un traitement sur demande. L'analyse primaire (intention de traiter) a porté sur trente-six (36) sujets hémophiles (33 atteints d'hémophilie A et 3 d'hémophilie B) présentant des inhibiteurs résistant au traitement par facteur VIII ou IX. Les sujets ont été randomisés pour recevoir un traitement prophylactique de 12 mois \pm 14 jours ou un traitement par FEIBA NF sur demande. Dix-sept (17) sujets ont été randomisés dans le groupe de prophylaxie et ont reçu un traitement par FEIBA NF administré tous les deux jours à raison de 85 ± 15 U/kg. Dix-neuf (19) sujets ont été randomisés dans le groupe de traitement sur demande et ont reçu FEIBA NF afin de traiter des épisodes hémorragiques aigus, conformément à la dose et au schéma thérapeutique recommandés par le chercheur. Tous les sujets recevaient un traitement sur demande au moment de leur admission à l'étude. Les critères d'inclusion étaient les suivants : avoir des antécédents de titres élevés d'inhibiteurs ou de faibles titres d'inhibiteurs résistant à une augmentation de la dose du facteur VIII ou IX; être âgé de 4 à 65 ans; avoir reçu des complexes coagulants anti-inhibiteurs et subi 12 hémorragies ou plus au cours des 12 mois précédant l'admission à l'étude. Les sujets ayant des antécédents d'accidents thromboemboliques, une maladie hépatique symptomatique ou une numération plaquettaire de moins de 100 000 par mL, ainsi que ceux recevant un traitement d'induction d'une tolérance immunitaire ou une prophylaxie systématique, ont tous été exclus.

La population de l'étude comptait 4 sujets âgés de ≥ 7 à < 12 ans, 5 sujets âgés de ≥ 12 à < 16 ans et 27 sujets âgés de ≥ 16 ans. Au total, 825 épisodes hémorragiques ont été signalés, dont 196 dans le groupe de prophylaxie et 629 dans le groupe de traitement sur demande.

15.2 Résultats de l'étude

L'efficacité hémostatique du traitement des hémorragies aiguës a été évaluée. Le tableau suivant présente le nombre de perfusions requises pour maîtriser les hémorragies par groupe de traitement.

Tableau 2
Distribution du nombre d'épisodes hémorragiques par schéma thérapeutique qui ont été résolus avec 1, 2 ou plus de 2 perfusions
(Étude 090701 : Évaluations additionnelles de l'analyse des épisodes hémorragiques)

Schéma thérapeutique	Nombre de perfusions utilisées pour maîtriser les hémorragies					
	1 perfusion ^a		2 perfusions ^a		≥ 3 perfusions ^a	
	Nombre de sujets	Nombre d'EH (%)	Nombre de sujets	Nombre d'EH (%)	Nombre de sujets	Nombre d'EH (%)
Prophylaxie	11	98 (56,6)	13	41 (23,7)	7	34 (19,7)
Sur demande	19	352 (56,5)	16	134 (21,5)	14	137 (22,0)

Abréviation : EH = épisodes hémorragiques

^a Les résultats présentés par nombre de perfusions (1, 2 et ≥ 3) s'excluent mutuellement.

Globalement, le taux (fourchette) médian annuel d'hémorragies (TAH) était de 7,9 (de 0 à 43,9) chez les sujets recevant un traitement prophylactique par rapport à 28,7 (de 5,8 à 76,3) chez ceux traités sur demande, ce qui correspond à une diminution de 72,5 % du taux médian d'hémorragies.

Une analyse tenant compte de la durée de participation à l'étude a révélé que le taux d'hémorragies moyen estimé était de 12,1 chez les sujets recevant un traitement prophylactique et de 33,5 chez ceux recevant un traitement sur demande. Une comparaison des deux groupes de traitement a démontré que le taux d'hémorragies moyen estimé était 2,8 fois plus élevé chez les sujets traités sur demande que chez ceux recevant un traitement prophylactique ($p = 0,0003$).

L'absence d'hémorragies a été observée en prophylaxie chez 2 des 17 (11,8 %) sujets des analyses en intention de traiter, mais n'a pas été observée chez ceux traités sur demande durant l'étude.

Le tableau 3 présente les TAH par étiologie et type d'hémorragie observés avec le traitement prophylactique et le traitement sur demande.

Tableau 3
TAH (IIQ) médian par étiologie et type d'hémorragie
(analyse d'efficacité en intention de traiter)

Étiologie	TAH (IIQ) médian ^a	
	Prophylaxie (n = 17)	Sur demande (n = 19)
Spontanée ^b	5,6 (5,1)	18,9 (32,6)
Traumatique	2,5 (3,1)	4,7 (8,7)
Articulaire	6,0 (7,1)	22,9 (32,8)
Non articulaire	0,5 (2,0)	2,9 (4,0)
Articulaire spontanée	4,5 (5,1)	16,6 (30,9)
Non articulaire spontanée	0 (1,0)	1,0 (2,0)
Articulaire traumatique	1,0 (3,1)	4,0 (6,1)

Non articulaire traumatique	0 (1,0)	0 (1,9)
--------------------------------	---------	---------

^a Abréviations : TAH = taux annualisé d'hémorragies, IIQ = intervalle interquartile. L'IIQ correspond à l'écart entre le 75^e percentile (troisième quartile) et le 25^e percentile (premier quartile). ^b Les hémorragies spontanées incluent les causes inconnues/indéterminées.

Le tableau 4 présente les TAH par catégorie d'âge observés avec le traitement prophylactique et le traitement sur demande.

Tableau 4
TAH par catégorie d'âge observés avec le traitement prophylactique et le traitement sur demande (n = 36)
(Étude 090701 : analyse d'efficacité en intention de traiter)

Catégorie d'âge	Prophylaxie n = 17		Sur demande n = 19	
	Nombre de sujets	TAH médián	Nombre de sujets	TAH médián
Enfants (≥ 7 ans à < 12 ans)	2	7,7	2	39,3
Adolescents ^a (≥ 12 ans à < 16 ans)	3	27,5	2	30,9
Adultes (≥ 16 ans)	12	6,9	15	23,9
Tous les sujets	17	7,9 (8,1) ^b	19	28,7 (32,3) ^b

Abréviation : TAH = taux annualisé d'hémorragies

^a Un adolescent recevant un traitement prophylactique a présenté une fréquence plus élevée d'hémorragies en raison d'une augmentation de l'activité physique après son inclusion dans l'étude.

^b Intervalle interquartile

Le tableau 5 présente le nombre de nouvelles articulations cibles ainsi que les taux annualisés d'hémorragies au niveau des nouvelles articulations cibles observés avec le traitement prophylactique et le traitement sur demande. Les articulations cibles sont définies comme étant ≥ 4 épisodes hémorragiques survenus en 6 mois. Dans le cadre de cette étude, les chevilles, les genoux, les coudes et les hanches étaient considérés comme des cibles articulaires potentielles. Les articulations cibles préexistantes n'étaient pas considérées comme de nouvelles articulations cibles.

Tableau 5
Résumé des nouvelles articulations cibles : TAH et nombre de nouvelles articulations cibles

Statistiques	Prophylaxie (n = 17)	Sur demande (n = 19)
	Nombre de sujets présentant de nouvelles articulations cibles	5
Nombre de nouvelles articulations cibles	7	23

Nombre d'épisodes hémorragiques au niveau des nouvelles articulations cibles	46	243
TAH médian au niveau des articulations cibles (IIQ) ^a	0,0 (4,1)	5,9 (12,9)

^a Abréviations : TAH = taux annualisé d'hémorragies, IIQ = intervalle interquartile. L'IIQ correspond à l'écart entre le 75^e percentile (troisième quartile) et le 25^e percentile (premier quartile).

Les résultats de l'étude démontrent l'innocuité et l'efficacité de FEIBA en tant que traitement prophylactique pouvant réduire le taux global d'hémorragies.

16 MICROBIOLOGIE

FEIBA NF est un produit parentéral, fabriqué dans des conditions aseptiques.

17 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

D'après les études de toxicité aiguë menées chez la souris et le rat à des doses surpassant la dose quotidienne maximale chez l'être humain (c.-à-d., doses supérieures à 200 U/kg de poids corporel), il est possible de conclure que les effets indésirables associés à FEIBA sont principalement attribuables à une hypercoagulation induite par les propriétés pharmacologiques du produit.

Chez les animaux, il est impossible d'établir la toxicité de doses multiples en raison d'une perturbation de la formation des anticorps dirigés contre la protéine hétérologue.

Comme les protéines plasmatiques humaines ne semblent pas causer d'effet tumorigène ou mutagène, il n'a pas été jugé nécessaire d'effectuer d'études expérimentales, en particulier chez les espèces hétérologues.

Toxicité aiguë (DL₅₀)

Pour FEIBA NF, deux études sur la toxicité d'une dose unique avec administration intraveineuse de FEIBA NF et de FEIBA VH à des souris et à des rats n'ont montré aucune différence quant à la toxicité aiguë. Le niveau sans effet indésirable observé était de 300 U/kg pour les souris et de 100 U/kg pour les rats. Ces modèles animaux, contrairement aux patients, n'ont pas de troubles de coagulation et ont été choisis pour représenter le pire scénario.

De plus, une étude *in vivo* portant sur la tolérance locale menée chez des lapins a indiqué la même tolérance locale, qu'il y ait administration de FEIBA NF ou de FEIBA VH.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

FEIBA® NF
Complexe coagulant anti-inhibiteur

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **FEIBA NF** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FEIBA NF**.

Mises en garde et précautions importantes

- Surveiller les signes et symptômes d'accidents thromboemboliques chez les patients recevant FEIBA.
- Durant la période de pharmacovigilance, des accidents thromboemboliques ont été signalés après la perfusion de FEIBA, notamment après l'administration de doses élevées et/ou chez des patients présentant des facteurs de risque thrombotique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Pour quoi FEIBA NF est-il utilisé?

Le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF est indiqué pour la maîtrise des épisodes hémorragiques spontanés, dans le cas d'interventions chirurgicales pratiquées sur des patients souffrant d'hémophilie A et B associée à la présence d'inhibiteurs et pour la prophylaxie systématique pour prévenir les épisodes hémorragiques ou réduire leur fréquence chez les adultes et les enfants âgés de plus de six ans atteints d'hémophilie A ou B associée à la présence d'inhibiteurs.

En outre, FEIBA NF peut être utilisé dans le traitement de non-hémophiles ayant des inhibiteurs acquis contre les facteurs VIII, XI et XII si la vie du patient est mise en jeu à cause d'hémorragies importantes. On a signalé un cas où FEIBA s'est avéré efficace pour le traitement d'un patient souffrant de la maladie de von Willebrand avec inhibiteur.

L'expérience clinique suggère que les patients ayant un titre d'inhibiteur du facteur VIII inférieur à 5 UB peuvent être traités avec succès par le facteur antihémophilique. Les patients dont le titre est compris entre 5 et 10 UB peuvent être traités par le facteur antihémophilique ou par FEIBA NF. Les patients dont le titre d'inhibiteur du facteur VIII est supérieur à 10 UB ne répondent généralement pas au traitement par le facteur antihémophilique.

Directives pour le traitement de premier et de second choix :

CCAI = complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF

FAH = facteur antihémophilique

	Situation clinique		
Titre d'inhibiteur du patient	Hémorragie mineure	Hémorragie majeure	Chirurgie (d'urgence)

moins de 5 UB 5 à 10 UB	FAH FAH CCAI	FAH FAH CCAI	FAH FAH CCAI
plus de 10 UB	CCAI	CCAI	CCAI

Une réponse inadéquate au traitement peut être due à une numération plaquettaire anormale ou à une perturbation de la fonction plaquettaire qui existait déjà avant le traitement par FEIBA NF.

Comment FEIBA NF agit-il ?

FEIBA NF est utilisé dans le traitement des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A et B associée à la présence d'inhibiteurs.

Par ailleurs, FEIBA NF peut être utilisé pour le traitement des hémorragies chez les patients non hémophiles chez lesquels des inhibiteurs contre les facteurs VIII, IX et XI se sont développés.

FEIBA NF a été utilisé en association avec un concentré de facteur VIII au cours de l'induction d'une tolérance immunitaire (ITI) menant à l'éradication des inhibiteurs.

Quels sont les ingrédients dans FEIBA NF ?

Ingrédients médicinaux : complexe coagulant anti-inhibiteur

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium et citrate trisodique

FEIBA NF est disponible sous les formes posologiques qui suivent :

Le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF est présenté sous forme de poudre lyophilisée et est accompagné d'un volume convenable d'eau stérile pour préparations injectables, Ph. Eur., et d'un dispositif Baxject II Hi-Flow.

Le nombre d'unités FEIBA d'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII est indiqué sur l'étiquette de chaque fiole (de 350 à 650 unités par 10 mL ou 20 mL, de 700 à 1 300 unités par 20 mL, de 1 750 à 3 250 unités par 50 mL).

Ne prenez pas FEIBA NF :

- si vous avez un mécanisme de coagulation normal;
- si vous présentez une hypersensibilité au produit;
- si vous présentez des signes importants de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de fibrinolyse;
- si on vous a diagnostiqué une coronaropathie potentielle ou avérée.
- Si vous avez une thrombose et/ou une embolie aiguës (y compris l'infarctus du myocarde), l'administration de FEIBA NF est indiquée uniquement en cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital du patient.

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FEIBA NF.

Autres mises en garde à connaître :

Le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA ne doit être utilisé que chez les patients ayant des inhibiteurs circulants contre un ou plusieurs facteurs de coagulation. Il ne doit pas être employé dans le traitement des épisodes hémorragiques dus à un déficit en facteurs de coagulation, ni

être donné à des patients présentant des signes importants de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de fibrinolyse.

Il faut redoubler de prudence si FEIBA doit être administré à des patients présentant un risque de CIVD, de thrombose artérielle ou de thrombose veineuse. Aux premiers signes ou symptômes d'un accident thromboembolique, il faut immédiatement mettre fin à la perfusion et instaurer les mesures diagnostiques et thérapeutiques pertinentes.

Des accidents thromboemboliques, y compris la CIVD, la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et l'AVC, sont survenus pendant le traitement par FEIBA. Bon nombre de ces accidents sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg/jour ou chez des patients présentant d'autres facteurs de risque (notamment la CIVD, l'athérosclérose avancée, les lésions par écrasement ou la septicémie) d'accidents thromboemboliques (p. ex., pendant la période postopératoire ou chez les sujets présentant une maladie hépatique, une infection, une inflammation, un cancer, une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde). Un traitement concomitant par un facteur VIIa recombinant peut augmenter le risque d'accident thromboembolique. L'éventualité de tels facteurs de risque doit toujours être prise en considération chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise.

FEIBA peut précipiter des réactions d'hypersensibilité de type allergique qui incluent l'urticaire, l'œdème de Quincke, des manifestations gastro-intestinales, le bronchospasme et l'hypotension; ces réactions peuvent être graves et générales (p. ex., anaphylaxie avec urticaire et œdème de Quincke, bronchospasme et choc circulatoire). Les réactions allergiques doivent être traitées par des antihistaminiques et des glucocorticoïdes. En cas de choc, des soins médicaux doivent être instaurés, le cas échéant. D'autres réactions à la perfusion comme les frissons, la pyrexie et l'hypertension ont également été signalées.

Aux premiers signes ou symptômes d'une réaction à la perfusion/réaction d'hypersensibilité, il faut cesser l'administration de FEIBA et instaurer les soins médicaux adéquats.

Parmi les autres symptômes d'une hypersensibilité aux produits dérivés du plasma, on compte la léthargie et l'agitation.

Une réaction d'origine anamnestique avec augmentation du titre d'inhibiteur du facteur VIII a été observée dans 20 % des cas. Les données cliniques et les données publiées portent à croire que l'efficacité de FEIBA ne diminue pas.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FEIBA NF :

Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments délivrés ou non sur ordonnance, signalez-le à votre médecin ou pharmacien.

Aucune étude adéquate ou bien contrôlée de l'utilisation combinée ou séquentielle de FEIBA et du facteur VIIa recombinant, d'agents antifibrinolytiques ou de l'émicizumab n'a été effectuée.

La possibilité d'accidents thromboemboliques doit être envisagée lorsque des agents antifibrinolytiques à action générale comme l'acide tranéxamique ou l'acide aminocaproïque

sont utilisés pendant le traitement par FEIBA. Ainsi, les agents antifibrinolytiques ne doivent pas être utilisés dans les 6 à 12 heures, approximativement, qui suivent l'administration de FEIBA.

Pour les cas d'utilisation concomitante de facteur VII activé recombinant (rFVIIa), les données provenant d'observations cliniques et *in vitro* portent à croire qu'une interaction médicamenteuse est possible (pouvant entraîner des effets indésirables comme un accident thromboembolique).

L'expérience tirée d'un essai clinique sur l'émicizumab laisse croire à l'existence d'une interaction médicamenteuse possible avec l'émicizumab lorsque FEIBA est utilisé pour traiter une hémorragie survenant pendant la prophylaxie.

Comme pour tout facteur de coagulation sanguine, FEIBA ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux avant l'administration puisque cela peut nuire à l'efficacité et à l'innocuité du produit.

Comment prendre FEIBA NF :

Reconstituez la poudre lyophilisée FEIBA avec le solvant fourni et administrez la solution par voie intraveineuse.

Utilisez toujours FEIBA en suivant à la lettre les directives fournies par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Votre médecin a établi la dose et les intervalles posologiques qui vous conviennent en tenant compte de la gravité de votre trouble de coagulation sanguine, du site et de l'étendue de l'hémorragie, de votre état de santé général et de votre réponse à la préparation. Ne changez pas la posologie établie par votre médecin et ne cessez pas l'administration de la préparation sans l'en aviser.

Amenez le produit à température ambiante ou corporelle avant l'administration.

FEIBA ne doit être reconstitué qu'immédiatement avant l'administration. Utilisez la solution immédiatement (la préparation ne contient aucun agent de conservation). Éliminez de façon appropriée les solutions qui sont troubles ou qui contiennent un dépôt. Ne réutilisez pas les fioles ouvertes. N'utilisez pas le produit si le système de barrière stérile ou l'emballage est endommagé ou présente des signes de détérioration.

Dose habituelle :

En règle générale, on recommande une dose de 50 à 100 unités FEIBA de FEIBA NF par kg de poids corporel. Il y a cependant lieu de distinguer entre les indications suivantes, dont chacune a fait l'objet d'une évaluation clinique approfondie :

- Hémorragies articulaires
- Hémorragie muqueuse
- Hémorragie des tissus mous
- Autres hémorragies graves
- Chirurgie

Ne pas dépasser une dose unique de 100 U/kg de poids corporel ou une dose quotidienne de 200 U/kg de poids corporel.

Pour la prévention d'épisodes hémorragiques, prendre une dose de 85 ± 15 unités par kg de poids corporel (70 à 100 unités par kg de poids corporel) tous les deux jours (3 à 4 fois par

semaine). La dose doit être ajustée en fonction de la réponse clinique du patient.

Surdosage :

Certains des accidents thromboemboliques signalés sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg. Si on observe des signes ou des symptômes d'accidents thromboemboliques, il faut immédiatement cesser la perfusion et instaurer les mesures diagnostiques et thérapeutiques pertinentes.

Si vous croyez avoir pris trop de FEIBA NF, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FEIBA NF?

En prenant FEIBA NF, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Occasionnellement, on a observé des signes biologiques et/ou cliniques de CIVD après l'utilisation de fortes doses de complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF (perfusion unique de plus de 100 unités par kg de poids corporel et doses journalières de 200 unités par kg de poids corporel).

Au cours d'une étude clinique portant sur l'émicizumab, certains patients qui ont souffert d'hémorragie pendant la prophylaxie ont été traités par FEIBA pour réduire les saignements; une microangiopathie thrombotique est apparue chez quelques-uns de ces patients. La microangiopathie thrombotique est une maladie grave pouvant mettre la vie en danger. Dans cette maladie, le revêtement des vaisseaux sanguins peut être endommagé et des caillots sanguins peuvent se former dans les petits vaisseaux sanguins. Dans certains cas, il peut y avoir des lésions aux reins et à d'autres organes. En cas d'hémorragie survenant pendant la prophylaxie par l'émicizumab, communiquez sans attendre avec le professionnel qui traite votre hémophilie ou avec le centre de traitement de l'hémophilie.

Comme avec tous les produits à base de plasma humain, des réactions allergiques de toutes sortes, allant d'une faible poussée urticarienne de courte durée à une réaction anaphylactoïde sévère peuvent se manifester.

En cas d'apparition de ces signes, il y a lieu d'arrêter immédiatement l'administration de FEIBA NF. Traiter les réactions allergiques par des antihistaminiques et des glucocorticoïdes. En cas de choc, instaurer les soins médicaux pertinents.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

FEIBA NF peut être gardé au réfrigérateur ou à température ambiante (entre 2 °C et 25 °C) pendant la durée de conservation du produit.

Éviter de congeler pour ne pas endommager la fiole de diluant.

Ne pas utiliser FEIBA NF au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Solutions reconstituées

Le complexe coagulant anti-inhibiteur FEIBA NF ne doit être reconstitué qu'immédiatement avant l'administration. La solution doit ensuite être utilisée rapidement. Jeter toute solution non utilisée.

Mode d'emploi de FEIBA NF et du dispositif BAXJECT II Hi-Flow

Reconstitution de la poudre pour préparer une solution injectable

Appliquer une technique aseptique pendant tout le processus.

1. Chauffer la fiole non ouverte contenant le solvant (eau stérile pour injection, Ph. Eur.) à la température ambiante au besoin, par exemple la plonger dans un bain d'eau stérile chaude pendant plusieurs minutes (température maximum : + 37 °C).
2. Enlever les capuchons des fioles contenant FEIBA et le solvant, puis nettoyer les bouchons de caoutchouc des deux fioles avec une solution germicide et laisser sécher. Placer les fioles sur une surface plane.
3. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en détachant la pellicule, sans toucher l'intérieur (fig. a). Ne pas retirer le dispositif de transfert de l'emballage.
4. Retourner l'emballage contenant le dispositif et insérer le perforateur en plastique transparent

au centre du bouchon de la fiole de solvant (fig. b). Saisir le rebord de l'emballage et tirer sur l'emballage pour en retirer le dispositif BAXJECT II Hi-Flow (fig. c). Ne pas retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

5. Le dispositif de transfert étant fixé à la fiole de solvant, retourner le système pour que la fiole de solvant se retrouve sur le dessus du dispositif. Insérer le perforateur de plastique violet du dispositif BAXJECT II Hi-Flow dans le bouchon de caoutchouc de la fiole de FEIBA. Sous l'effet du vide, le solvant sera aspiré dans la fiole de FEIBA (fig. d).

6. Agiter doucement la fiole jusqu'à dissolution complète de la poudre. S'assurer que FEIBA est complètement dissous, autrement la matière active ne traversera pas le filtre du dispositif.

Fig. a



Fig. b



Fig. c

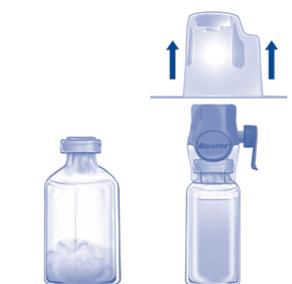


Fig. d



Injection/perfusion

Les facteurs de coagulation dérivés du plasma humain peuvent être adsorbés par les surfaces internes de certains dispositifs d'injection ou de perfusion. Si cela survient, le traitement pourrait échouer. Ainsi, seuls des dispositifs d'injection ou de perfusion en plastique doivent être utilisés avec FEIBA.

1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow. Prendre la seringue et l'insérer dans le dispositif BAXJECT II Hi-Flow (NE PAS ASPIRER D'AIR DANS LA SERINGUE) (fig. e).

2. Retourner le système (la fiole de FEIBA se retrouve sur le dessus). Aspirer la solution de FEIBA dans la seringue en tirant lentement sur le piston (fig. f).

3. Déconnecter la seringue du dispositif.

4. Injecter lentement la solution par voie intraveineuse au moyen d'un ensemble de perfusion doté d'une aiguille à ailettes.

Fig. e



Fig. f



Ne pas dépasser un débit de perfusion de 2 unités FEIBA par kilogramme de poids corporel et par minute. Une pompe à seringue peut être utilisée pour contrôler la vitesse d'administration.

Ne pas réfrigérer après reconstitution!

Une fois FEIBA NF complètement reconstitué, son injection ou sa perfusion doit commencer aussitôt que possible, mais doit être terminée dans les trois heures suivant la reconstitution.

Pour en savoir davantage au sujet de FEIBA NF, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html), le site Web du fabricant (www.takeda.com/fr-ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par
Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 29 décembre 2020

FEIBA® est une marque de commerce déposée de Baxalta Incorporated. Takeda® et le logo de Takeda sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.