

MENTIONS LEGALES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FEIBA 500 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du Facteur VIII 500 U* contenus dans une quantité de protéines totales** de 400 mg pour 20 mL.

*Une unité FEIBA est définie comme la quantité de substance active qui permet de raccourcir le temps de céphaline activé (TCA) d'un plasma de référence à haut titre d'inhibiteur de Facteur VIII, de 50 % par rapport à la valeur du contrôle - c'est-à-dire que si le TCA du plasma inhibiteur est de 100 secondes, l'unité est la quantité de produit actif qui amène le TCA à 50 secondes - lorsque des volumes équivalents d'une solution de FEIBA et du plasma inhibiteur sont utilisés.

**comprenant notamment les facteurs de coagulation II, IX et X, principalement sous forme non activée, du Facteur VII principalement sous forme activée, du Facteur VIII (FVIII:Ag) à une concentration inférieure à 0,1 U par unité FEIBA. Les facteurs du système kallikréine-kinine ne sont pas décelables ou n'existent qu'à l'état de traces.

Excipients à effet notoire : sodium (chlorure et citrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué :

- dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ;
- en cas d'échec par le facteur VIIa, dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophilie B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX ;
- en fonction de l'évaluation médicale, en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX, après échec par le facteur VIIa.
- dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement substitutif d'un hémophile avec inhibiteur doit être pris en charge et/ou surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de l'hémophilie.

Posologie

Une dose unique de 100 U/kg de poids corporel et une dose quotidienne de 200 U/kg de poids corporel ne devraient pas être dépassées à moins que la sévérité des saignements nécessite et justifie l'utilisation de doses plus élevées.

Posologie chez l'enfant

L'expérience chez les enfants de moins de 6 ans est limitée. Le schéma posologique utilisé chez l'enfant pourrait être le même que chez l'adulte.

Traitement des épisodes hémorragiques

La posologie est indépendante du titre de l'anticorps du patient. La posologie recommandée sera de 50 à 100 U/kg de poids corporel en fonction du type et de la sévérité des saignements sans dépasser 200 U/kg par jour. L'intervalle entre les injections sera de 12 heures à moins que la situation clinique ne requière des intervalles plus courts. La durée du traitement et la fréquence des injections doivent être guidées par le tableau clinique.

Le traitement sera maintenu jusqu'à l'arrêt du saignement et/ou l'apparition de signes cliniques évidents d'amélioration tels qu'une réduction de la douleur, une diminution de l'œdème, ou une augmentation de la mobilité articulaire.

Dans le cas des hémorragies graves : le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique attentive du patient avec en particulier, pour les hémorragies non extériorisées, un contrôle régulier de la NFS.

Prévention des épisodes hémorragiques

La posologie recommandée est de 50 à 100 U/kg de poids corporel 3 fois par semaine en fonction du phénotype hémorragique et de la réponse individuelle du patient. La durée du traitement et la fréquence des injections doivent être adaptées au tableau clinique hémorragique. La dose par injection ne devra pas dépasser 100 U/kg de poids corporel.

Les données disponibles suggèrent que la posologie de FEIBA pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez le patient hémophile A avec inhibiteur fort répondeur, en induction de tolérance immune est semblable à celle du patient hémophile A, avec inhibiteur, fort répondeur sans induction de tolérance immune.

Couverture des situations chirurgicales

La première administration sera faite juste avant l'intervention puis, en fonction du type de chirurgie ou du geste invasif, FEIBA pourra être administré toutes les 8 à 12 heures en fonction du type de chirurgie et de l'évolution clinique.

La dose initiale recommandée est de 80 U/kg de poids corporel sans dépasser 100 U/kg de poids corporel par injection. Les doses suivantes seront adaptées à la situation chirurgicale et seront comprises entre 50 et 100 U/kg de poids corporel. La posologie journalière ne devra pas dépasser 200 U/kg de poids corporel.

En cas de chirurgie majeure, les patients peuvent être traités pendant plusieurs semaines avec augmentation de l'intervalle entre les injections. L'expérience avec FEIBA chez les patients présentant une hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII est limitée aux interventions chirurgicales mineures.

Surveillance du traitement

En raison de la complexité du mécanisme d'action, il n'existe pas de test biologique permettant d'évaluer directement l'activité de la substance active.

Généralement, les résultats des tests de coagulation (temps de céphaline activée et temps de Quick) montrent uniquement un léger raccourcissement et ne sont pas corrélés avec les résultats cliniques, et par conséquent, ne peuvent être utilisés que de façon limitée pour la surveillance du traitement.

Toutefois, le raccourcissement du temps de Quick est un bon indicateur de l'effet biologique sur la coagulation. Pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection ne doit pas être inférieur à 8 secondes (voir rubrique 4.4).

En cas de réponse inadéquate au traitement avec le produit, il est recommandé qu'une numération plaquettaire soit prélevée parce que l'on considère qu'un taux suffisant de plaquettes fonctionnellement intactes est nécessaire pour l'efficacité du produit.

Mode d'administration

Le produit doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution avec le diluant fourni (selon les modalités décrites dans la rubrique 6.6).

FEIBA doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse lente sans dépasser un débit de 2 U/kg/min.

Chaque fois que FEIBA est administré à un patient, le nom et le numéro du lot du produit doivent être enregistrés afin de garantir la traçabilité entre le lot et le patient.

La solution reconstituée est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

Des données recueillies chez 67 hémophiles congénitaux, dont 65 hémophiles A et 2 hémophiles B, pour 1143 épisodes hémorragiques ou événements traités par FEIBA lors de 1079 séquences thérapeutiques, dont 720 (67 %) effectués à domicile, ont montré la possibilité d'utiliser FEIBA à domicile avec une efficacité et une tolérance comparables aux traitements effectués en milieu hospitalier.

Le traitement à domicile permet de traiter précocement les épisodes hémorragiques et augmente donc les chances d'une résolution plus rapide et de séquelles moins importantes.

La possibilité d'utiliser FEIBA à domicile peut être envisagée pour le traitement d'hémorragies mineures à modérées (hémarthroses, hématomes ou saignements cutanéomuqueux) ou les traitements préventifs, en accord avec le Centre de Traitement de l'Hémophilie (CTH) qui assure le suivi du patient et dans les conditions suivantes :

- Une formation à l'auto-traitement doit avoir été dispensée au patient par l'équipe soignante d'un CTH ;
- Le patient doit avoir été jugé apte par cette équipe à se traiter ou à se faire traiter à domicile ;
- Le traitement à domicile doit être réalisé en étroite collaboration avec le CTH au sein duquel le patient est suivi ;
- Au-delà de la 4^e injection ou de 3 jours de traitement, le patient doit contacter le CTH qui le suit ;
- Toutes les injections de FEIBA doivent être notées dans le carnet de l'hémophile et rapportées au médecin du CTH.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.

Signes biologiques et/ou cliniques de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Signes biologiques, histologiques et/ou cliniques spécifiques d'une insuffisance hépatique (qui majorerait le risque de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) en raison de la clairance diminuée des facteurs activés).

Risque potentiel de complications thrombotiques, notamment cardio-vasculaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Evènements thromboemboliques

Les évènements thromboemboliques de type coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), thrombose veineuse, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral peuvent survenir au cours du traitement par FEIBA.

Certains de ces évènements sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg/jour ou chez des patients présentant des facteurs de risque thrombotique (notamment une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une athérosclérose à un stade avancé, une blessure par écrasement ou une septicémie).

Une augmentation du risque de survenue d'événement thromboembolique est possible chez les patients traités par un facteur VIIa en association. La présence éventuelle de tels facteurs doit toujours être recherchée chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise.

FEIBA doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque de CIVD, de thrombose artérielle ou veineuse (voir rubrique 4.3). Dès les premiers signes ou symptômes d'événements thromboemboliques, l'injection doit immédiatement être arrêtée et un diagnostic et des mesures thérapeutiques appropriés doivent être instaurés.

Ne pas dépasser la dose de 100 U de FEIBA par kg de poids corporel et par injection et 200 U par kg de poids corporel par jour à moins que la gravité du saignement ne justifie l'utilisation de doses plus importantes. Lorsqu'il est utilisé pour arrêter le saignement, le produit doit uniquement être administré aussi longtemps que nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique.

Réactions allergiques du type hypersensibilité

Comme pour tout médicament dérivé du plasma administré en IV, des réactions d'hypersensibilité de type allergiques peuvent survenir. Les patients doivent être informés des premiers signes de réactions d'hypersensibilité incluant des démangeaisons, une urticaire généralisée, un angio-œdème, des manifestations gastro-intestinales, des bronchospasmes, des râles, une chute de tension, un choc anaphylactique et un choc circulatoire.

D'autres réactions ont également été rapportées telles que frissons, fièvre et hypertension. Si ces symptômes surviennent, les patients doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin immédiatement. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Quand une réexposition au traitement par FEIBA est envisagée chez des patients ayant des antécédents suspectés ou connus d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants, le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué et doit prendre en compte les antécédents d'hypersensibilité (de type allergique ou non) connus ou suspectés des patients ainsi que la possibilité de traitement préventif associé ou de traitement alternatif avec un autre agent court-circuitant l'inhibiteur.

Surveillance du traitement

Ne pas dépasser la dose de 100 U de FEIBA par kg de poids corporel et par injection et 200 U par kg de poids corporel par jour. Les patients qui reçoivent une dose supérieure à 100 U/kg de poids corporel doivent être attentivement contrôlés en ce qui concerne le développement d'une CIVD et/ou l'apparition de symptômes d'ischémie coronarienne aiguë.

Des doses élevées de FEIBA devraient être administrées seulement tant que cela est strictement nécessaire pour arrêter une hémorragie. Si des changements cliniques significatifs apparaissent concernant la tension, le pouls, une détresse respiratoire, une toux ou une douleur à la poitrine, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et des mesures diagnostiques et thérapeutiques doivent être initiées.

Les marqueurs biologiques indicatifs d'une CIVD sont : la diminution du taux de fibrinogène, la diminution du nombre de plaquettes et/ou la présence de produits de dégradation de la fibrine/du fibrinogène (PDF). L'efficacité de FEIBA se traduit in vitro par un temps de Quick raccourci, toutefois, pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection de FEIBA ne doit pas être inférieur à 8 secondes.

Une thrombopénie peut être responsable d'une inefficacité du traitement par FEIBA. Un contrôle de la numération des plaquettes est souhaité avant et en cours de traitement. Étant donné le risque de relance

anamnestique de l'inhibiteur anti-facteur VIII (dans 10 à 30 % des cas) ou anti-facteur IX, le titre de l'inhibiteur doit être régulièrement surveillé.

Dans chacune de ces situations, le bénéfice du traitement par FEIBA doit être évalué par rapport au risque de complications.

Mesures de prévention du risque de transmission d'agents infectieux

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments dérivés du sang comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale.

Cependant, lorsque des médicaments dérivés du sang sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux. Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis du virus non enveloppé VHA. Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tel que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes immunodéficientes ou atteintes d'une augmentation de l'érythropoïèse (par exemple, une anémie hémolytique).

Chaque fois que FEIBA est administré à un patient, le nom et le numéro du lot du produit doivent être enregistrés afin de garantir la traçabilité entre le lot et le patient. Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation dont FEIBA est recommandée.

Précautions d'emploi

Complications thromboemboliques

Dans les situations suivantes, FEIBA sera administré uniquement si aucune réponse au traitement par des concentrés de facteurs de coagulation appropriés ne peut être attendue, par exemple en cas d'un fort titre en inhibiteurs et d'une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou d'un risque de saignement (post-traumatique ou postopératoire) :

- Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) ;
- Insuffisance hépatique : en présence de tests biologiques et/ou symptômes cliniques en faveur de lésions hépatiques, la diminution de la dégradation des facteurs activés de la coagulation favorise le risque élevé de développer une CIVD ;
- Maladie cardiaque coronarienne, thrombose aiguë et/ou embolie.

La réponse au traitement varie d'un individu à l'autre. Ainsi, en cas d'hémorragies, un patient présentant une réponse insuffisante à un agent court-circuitant l'inhibiteur peut répondre à un autre agent. Dans le cas d'une réponse insuffisante au traitement par un agent court-circuitant l'inhibiteur, l'administration d'un autre agent doit être envisagée.

L'administration de FEIBA chez les patients avec inhibiteurs peut entraîner initialement une augmentation anamnestique du titre de l'inhibiteur, qui peut diminuer dans le temps avec la poursuite du traitement par FEIBA. Les données cliniques et les données issues de la littérature suggèrent que l'efficacité de FEIBA n'est pas réduite.

Après l'administration de doses élevées de FEIBA, l'augmentation transitoire d'anticorps de surface anti-hépatite B transférés passivement peut aboutir à une mauvaise interprétation de résultats sérologiques positifs. Des cas rapportés et des données d'études cliniques limitées suggèrent que FEIBA peut être utilisé chez des enfants de moins de 6 ans.

Excipients à effet notoire

FEIBA 500 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable contient 81,75 mg de sodium par flacon de 20 ml.

En tenir compte en cas de régime hyposodé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude adaptée ou contrôlée sur l'utilisation de FEIBA en association ou consécutive à un facteur VIIa recombinant ou à des antifibrinolytiques n'a été menée.

L'utilisation simultanée de FEIBA et d'antifibrinolytiques tels que l'acide tranéxamique ou l'acide epsilon-aminocaproïque doit être faite avec précaution et attentivement surveillée en raison de la survenue possible d'événements thromboemboliques. Si l'utilisation simultanée d'antifibrinolytiques et FEIBA est indiquée, l'intervalle entre l'administration de ces deux produits doit être de 6 à 12 heures.

En association avec un facteur VIIa recombinant, selon les données in vitro et observations cliniques disponibles, une interaction médicamenteuse peut survenir (entraînant potentiellement des effets indésirables tel qu'un événement thromboembolique).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La tolérance de FEIBA pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.

Les médecins doivent évaluer attentivement les risques et les bénéfices pour chaque patiente avant de prescrire FEIBA.

Il existe un risque thrombotique élevé durant la grossesse et la période du post-partum, et plusieurs complications de la grossesse sont associées à un risque élevé de CIVD.

Aucune étude expérimentale sur la reproduction n'a été conduite chez l'animal.

Les effets de FEIBA sur la fertilité n'ont pas été établis lors d'essais cliniques contrôlés.

Voir rubrique 4.4 pour des informations sur l'infection par le parvovirus B19.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rien ne suggère que FEIBA diminue l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'une surveillance après commercialisation ou au cours d'études cliniques. Les fréquences des effets indésirables n'ont pu être calculées à partir des données disponibles et sont donc présentées sous une fréquence indéterminée.

Classification des systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) Augmentation du titre d'inhibiteurs (réponse anamnestic) ^a
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Urticaire Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Paresthésie Hypoesthésie Accident vasculaire cérébral thrombotique Accident vasculaire cérébral embolique Céphalée Somnolence Étourdissement Dysgueusie
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde Tachycardie
Affections vasculaires	Thrombose veineuse et artérielle Hypotension Hypertension Rougeur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire Bronchospasme Respiration asthmatiforme Toux Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Vomissement Diarrhée Gêne abdominale Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hypoesthésie faciale Angio-œdème Urticaire Prurit Eruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au point d'injection Malaise Frissons Sensation de chaleur Fièvre Douleur thoracique Gêne thoracique
Investigations	Diminution de la pression sanguine Anticorps de surface anti-hépatite B positifs

^a Réponse anamnestic : hausse du titre d'inhibiteurs après administration de FEIBA. Voir rubrique 4.4.

Réactions de classe

D'autres symptômes de réaction d'hypersensibilité aux médicaments dérivés du sang incluent léthargie et agitation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale

de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Certains des événements thromboemboliques ont été rapportés avec des doses supérieures à 200 U/kg de poids corporel.

Si des signes en faveur de tels accidents apparaissent, il est nécessaire d'arrêter l'administration de FEIBA et de prendre les mesures thérapeutiques spécifiques, en tenant compte du trouble de la coagulation sous-jacent (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES (SUBSTITUT DE COAGULATION COURT-CIRCUITANT LE FACTEUR VIII, B02BD03)

L'activité de FEIBA est due à la formation d'une « activité coagulante court-circuitant l'action des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX », induisant la coagulation à un moment où les facteurs VIII et IX ne sont plus nécessaires. Cette activité est fondée sur la présence des facteurs IX, X et VII activé qui se lient aux plaquettes pour former « une prothrombinase » à l'abri de l'antithrombine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La présence de plusieurs facteurs de coagulation dans FEIBA rend impossible l'étude cinétique du produit.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude sur la toxicité par administration répétée n'a été réalisée (en raison du développement des anticorps chez les animaux).

Aucune potentialité mutagène n'a été révélée sur cellules procaryotes (test d'Ames).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre : Chlorure de sodium et Citrate de sodium.

Solvant de reconstitution : Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Aucune étude de compatibilité n'a été menée avec FEIBA. Par conséquent, FEIBA ne doit en aucun cas être mélangé avec d'autre produit et/ou médicament. Seuls les dispositifs d'injection/perfusion en plastique homologués peuvent être utilisés car l'adsorption des facteurs de coagulation dérivés du plasma humain sur les surfaces internes de certains matériels de perfusion peut être responsable de l'échec du traitement.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution : une utilisation immédiate est recommandée.

Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 3 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

500 U de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) munis de bouchons (chlorobutyle) avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique (polypropylène), un nécessaire d'injection comprenant une tubulure avec une aiguille à ailette - boîte de 1.


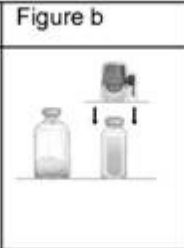

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation


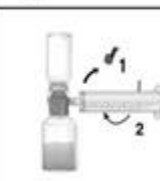


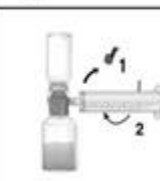


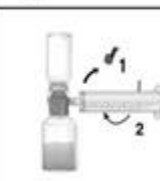

Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur et respecter les règles d'asepsie habituelles. Ne pas utiliser le dispositif de transfert sans aiguille si l'emballage stérile ou le conditionnement est abîmé ou montre des signes de détérioration.

Administration

Utiliser une technique aseptique.

Il est recommandé de commencer l'administration dans les 3 heures suivant la reconstitution. Le matériel reconstitué ne doit pas être réfrigéré. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète. S'assurer que FEIBA est entièrement dissous, afin d'éviter que la substance active soit retenue par le filtre de BAXJECT II Hi-Flow. Après reconstitution, la solution devra être examinée pour vérifier l'absence de particules et/ou de coloration anormale. La solution est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

Instructions pour la reconstitution de FEIBA avec BAXJECT II Hi-Flow		
1. Amener le flacon de solvant (eau pour préparations injectables) à température ambiante (15°C - 25°C).		
2. Enlever les capsules des flacons de poudre et de solvant et nettoyer les bouchons. Placer les flacons sur une surface plane.		
3. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II Hi-Flow en retirant l'opercule sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage.		
4. Retourner l'emballage vers le bas et insérer la pointe en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant (Fig. b). Saisir l'emballage par les rebords puis retirer l'emballage de BAXJECT II Hi-Flow (Fig. c). Ne pas retirer le bouchon bleu de BAXJECT II Hi-Flow.		
5. Retourner le flacon de solvant connecté à BAXJECT II Hi-Flow sur lui-même, de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer la pointe en plastique violet dans le bouchon du flacon de FEIBA. Le vide va aspirer le solvant dans le flacon de FEIBA (Fig. d).		
6. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète sans secouer. S'assurer que FEIBA est entièrement dissous, afin d'éviter que la substance active soit retenue par le filtre du dispositif.		
Figure a 	Figure b 	Figure c 
Instructions pour l'injection / la perfusion :		

1. Retirer le bouchon bleu de BAXJECT II Hi-Flow. Prenez la seringue et connectez-la fermement à BAXJECT II Hi-Flow (NE PAS ASPIRER D'AIR DANS LA SERINGUE) (Fig. e). De façon à s'assurer d'une connexion hermétique entre la seringue et BAXJECT II Hi-Flow, l'utilisation d'une seringue luer-lock est fortement recommandée (tourner la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la position de blocage).						
2. Retourner le système (la solution dissoute de FEIBA désormais en haut). Remplir la seringue de solution reconstituée de FEIBA en tirant DOUCEMENT le piston en arrière et s'assurer que la connexion hermétique entre BAXJECT II Hi-Flow et la seringue est maintenue tout au long du transfert de la solution vers la seringue (Fig. f).						
3. Retirer la seringue.						
4. Si de la mousse se forme dans la seringue, attendre jusqu'à ce qu'elle se réduise. Injecter lentement par voie intraveineuse à l'aide du nécessaire d'injection (ou aiguille à usage unique).						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Figure d</th> <th>Figure e</th> <th>Figure f</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Figure d	Figure e	Figure f			
Figure d	Figure e	Figure f				
						

Ne pas dépasser la vitesse d'injection de 2 unités FEIBA/kg/minute. Si des dispositifs autres que ceux fournis devaient être utilisés, s'assurer de l'utilisation d'un filtre ayant des pores d'au moins 149 µm.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 A-1221 Vienne, AUTRICHE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FEIBA 500 U/20 ml : 3400956451449 : 500 U de poudre en flacon (verre) + 20 ml de solvant en flacon (verre) munis de bouchons (chlorobutyle) avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique (polypropylène), un nécessaire d'injection comprenant une tubulure avec une aiguille à ailette - boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 mars 2000
 Date de dernier renouvellement : 29 mars 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

14 Septembre 2017

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I
 Médicament soumis à prescription hospitalière.
 Agréés aux collectivités et Inscrits sur les listes de rétrocession et des coûteux
 Prix (HT) Rétrocession / Coûteux:
 FEIBA 500 U/20ml : 451,25€

Exploitant

SHIRE France
112 avenue Kléber
75116 Paris, FRANCE

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com.

SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale.

Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr.

Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique.

FEIBA – ML050718 – EXA/FR//0955

MENTIONS LEGALES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FEIBA 50 U/ml, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du Facteur VIII 50 U* pour 1ml

*Une unité FEIBA est définie comme la quantité de substance active qui permet de raccourcir le temps de céphaline activé (TCA) d'un plasma de référence à haut titre d'inhibiteur de Facteur VIII, de 50 % par rapport à la valeur du contrôle - c'est-à-dire que si le TCA du plasma inhibiteur est de 100 secondes, l'unité est la quantité de produit actif qui amène le TCA à 50 secondes - lorsque des volumes équivalents d'une solution de FEIBA et du plasma inhibiteur sont utilisés.

- Un flacon de 10 ml contient 500 U de Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du Facteur VIII dans 200 à 600 mg de protéines totales**.
- Un flacon de 20 ml contient 1000 U de Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du Facteur VIII dans 400 à 1200 mg de protéines totales**.
- Un flacon de 50 ml contient 2500 U de Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du Facteur VIII dans 1000 à 3000 mg de protéines totales**.

**comprenant notamment les facteurs de coagulation II, IX et X, principalement sous forme non activée, du Facteur VII principalement sous forme activée, du Facteur VIII (FVIII:Ag) à une concentration inférieure à 0,1 U par unité FEIBA. Les facteurs du système kallibréine-kinine ne sont pas décelables ou n'existent qu'à l'état de traces.

Excipients à effet notoire : sodium (chlorure et citrate).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué :

- dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ;
- en cas d'échec par le facteur VIIa, dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophilie B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX ;
- en fonction de l'évaluation médicale, en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX, après échec par le facteur VIIa.
- dans le traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement substitutif d'un hémophile avec inhibiteur doit être pris en charge et/ou surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de l'hémophilie.

Posologie

Une dose unique de 100 U/kg de poids corporel et une dose quotidienne de 200 U/kg de poids corporel ne devraient pas être dépassées à moins que la sévérité des saignements nécessite et justifie l'utilisation de doses plus élevées.

Posologie chez l'enfant

L'expérience chez les enfants de moins de 6 ans est limitée. Le schéma posologique utilisé chez l'enfant pourrait être le même que chez l'adulte.

Traitement des épisodes hémorragiques

La posologie est indépendante du titre de l'anticorps du patient. La posologie recommandée sera de 50 à 100 U/kg de poids corporel en fonction du type et de la sévérité des saignements sans dépasser 200 U/kg par jour. L'intervalle entre les injections sera de 12 heures à moins que la situation clinique ne requière des intervalles plus courts. La durée du traitement et la fréquence des injections doivent être guidées par le tableau clinique.

Le traitement sera maintenu jusqu'à l'arrêt du saignement et/ou l'apparition de signes cliniques évidents d'amélioration tels qu'une réduction de la douleur, une diminution de l'œdème, ou une augmentation de la mobilité articulaire.

Dans le cas des hémorragies graves : le traitement nécessite une surveillance clinique et biologique attentive du patient avec en particulier, pour les hémorragies non extériorisées, un contrôle régulier de la NFS.

Prévention des épisodes hémorragiques

La posologie recommandée est de 50 à 100 U/kg de poids corporel 3 fois par semaine en fonction du phénotype hémorragique et de la réponse individuelle du patient. La durée du traitement et la fréquence des injections doivent être adaptées au tableau clinique hémorragique. La dose par injection ne devra pas dépasser 100 U/kg de poids corporel.

Les données disponibles suggèrent que la posologie de FEIBA pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez le patient hémophile A avec inhibiteur fort répondeur, en induction de tolérance immune est semblable à celle du patient hémophile A, avec inhibiteur, fort répondeur sans induction de tolérance immune.

Couverture des situations chirurgicales

La première administration sera faite juste avant l'intervention puis, en fonction du type de chirurgie ou du geste invasif, FEIBA pourra être administré toutes les 8 à 12 heures en fonction du type de chirurgie et de l'évolution clinique.

La dose initiale recommandée est de 80 U/kg de poids corporel sans dépasser 100 U/kg de poids corporel par injection. Les doses suivantes seront adaptées à la situation chirurgicale et seront comprises entre 50 et 100 U/kg de poids corporel. La posologie journalière ne devra pas dépasser 200 U/kg de poids corporel.

En cas de chirurgie majeure, les patients peuvent être traités pendant plusieurs semaines avec augmentation de l'intervalle entre les injections. L'expérience avec FEIBA chez les patients présentant une hémophilie acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII est limitée aux interventions chirurgicales mineures.

Surveillance du traitement

En raison de la complexité du mécanisme d'action, il n'existe pas de test biologique permettant d'évaluer directement l'activité de la substance active.

Généralement, les résultats des tests de coagulation (temps de céphaline activée et temps de Quick) montrent uniquement un léger raccourcissement et ne sont pas corrélés avec les résultats cliniques, et par conséquent, ne peuvent être utilisés que de façon limitée pour la surveillance du traitement.

Toutefois, le raccourcissement du temps de Quick est un bon indicateur de l'effet biologique sur la coagulation. Pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection ne doit pas être inférieur à 8 secondes (voir rubrique 4.4).

En cas de réponse inadéquate au traitement avec le produit, il est recommandé qu'une numération plaquettaire soit prélevée parce que l'on considère qu'un taux suffisant de plaquettes fonctionnellement intactes est nécessaire pour l'efficacité du produit.

Mode d'administration

Le produit doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution avec le diluant fourni (selon les modalités décrites dans la rubrique 6.6).

FEIBA doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse lente sans dépasser un débit de 2 U/kg/min.

Chaque fois que FEIBA est administré à un patient, le nom et le numéro du lot du produit doivent être enregistrés afin de garantir la traçabilité entre le lot et le patient.

La solution reconstituée est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt.

Des données recueillies chez 67 hémophiles congénitaux, dont 65 hémophiles A et 2 hémophiles B, pour 1143 épisodes hémorragiques ou événements traités par FEIBA lors de 1079 séquences thérapeutiques, dont 720 (67 %) effectués à domicile, ont montré la possibilité d'utiliser FEIBA à domicile avec une efficacité et une tolérance comparables aux traitements effectués en milieu hospitalier.

Le traitement à domicile permet de traiter précocement les épisodes hémorragiques et augmente donc les chances d'une résolution plus rapide et de séquelles moins importantes.

La possibilité d'utiliser FEIBA à domicile peut être envisagée pour le traitement d'hémorragies mineures à modérées (hémarthroses, hématomes ou saignements cutanéomuqueux) ou les traitements préventifs, en accord avec le Centre de Traitement de l'Hémophilie (CTH) qui assure le suivi du patient et dans les conditions suivantes :

- Une formation à l'auto-traitement doit avoir été dispensée au patient par l'équipe soignante d'un CTH ;
- Le patient doit avoir été jugé apte par cette équipe à se traiter ou à se faire traiter à domicile ;
- Le traitement à domicile doit être réalisé en étroite collaboration avec le CTH au sein duquel le patient est suivi ;
- Au-delà de la 4^e injection ou de 3 jours de traitement, le patient doit contacter le CTH qui le suit ;
- Toutes les injections de FEIBA doivent être notées dans le carnet de l'hémophile et rapportées au médecin du CTH.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.

Signes biologiques et/ou cliniques de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Signes biologiques, histologiques et/ou cliniques spécifiques d'une insuffisance hépatique (qui majorerait le risque de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) en raison de la clairance diminuée des facteurs activés).

Risque potentiel de complications thrombotiques, notamment cardio-vasculaires.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Evènements thromboemboliques

Les évènements thromboemboliques de type coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), thrombose veineuse, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral peuvent survenir au cours du traitement par FEIBA.

Certains de ces évènements sont survenus avec des doses supérieures à 200 U/kg/jour ou chez des patients présentant des facteurs de risque thrombotique (notamment une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une athérosclérose à un stade avancé, une blessure par écrasement ou une septicémie).

Une augmentation du risque de survenue d'évènement thromboembolique est possible chez les patients traités par un facteur VIIa en association. La présence éventuelle de tels facteurs doit toujours être recherchée chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise.

FEIBA doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque de CIVD, de thrombose artérielle ou veineuse (voir rubrique 4.3). Dès les premiers signes ou symptômes d'évènements thromboemboliques, l'injection doit immédiatement être arrêtée et un diagnostic et des mesures thérapeutiques appropriés doivent être instaurés.

Ne pas dépasser la dose de 100 U de FEIBA par kg de poids corporel et par injection et 200 U par kg de poids corporel par jour à moins que la gravité du saignement ne justifie l'utilisation de doses plus importantes. Lorsqu'il est utilisé pour arrêter le saignement, le produit doit uniquement être administré aussi longtemps que nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique.

Réactions allergiques du type hypersensibilité

Comme pour tout médicament dérivé du plasma administré en IV, des réactions d'hypersensibilité de type allergiques peuvent survenir. Les patients doivent être informés des premiers signes de réactions d'hypersensibilité incluant des démangeaisons, une urticaire généralisée, un angio-œdème, des manifestations gastro-intestinales, des bronchospasmes, des râles, une chute de tension, un choc anaphylactique et un choc circulatoire.

D'autres réactions ont également été rapportées telles que frissons, fièvre et hypertension. Si ces symptômes surviennent, les patients doivent arrêter le traitement et contacter leur médecin immédiatement. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Quand une réexposition au traitement par FEIBA est envisagée chez des patients ayant des antécédents suspectés ou connus d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants, le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué et doit prendre en compte les antécédents d'hypersensibilité (de type allergique ou non) connus ou suspectés des patients ainsi que la possibilité de traitement préventif associé ou de traitement alternatif avec un autre agent court-circuitant l'inhibiteur.

Surveillance du traitement

Ne pas dépasser la dose de 100 U de FEIBA par kg de poids corporel et par injection et 200 U par kg de poids corporel par jour. Les patients qui reçoivent une dose supérieure à 100 U/kg de poids corporel doivent être attentivement contrôlés en ce qui concerne le développement d'une CIVD et/ou l'apparition de symptômes d'ischémie coronarienne aiguë.

Des doses élevées de FEIBA devraient être administrées seulement tant que cela est strictement nécessaire pour arrêter une hémorragie. Si des changements cliniques significatifs apparaissent concernant la tension, le pouls, une détresse respiratoire, une toux ou une douleur à la poitrine, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et des mesures diagnostiques et thérapeutiques doivent être initiées.

Les marqueurs biologiques indicatifs d'une CIVD sont : la diminution du taux de fibrinogène, la diminution du nombre de plaquettes et/ou la présence de produits de dégradation de la fibrine/du fibrinogène (PDF). L'efficacité de FEIBA se traduit in vitro par un temps de Quick raccourci,

toutefois, pour un temps de Quick basal normal, celui obtenu après injection de FEIBA ne doit pas être inférieur à 8 secondes.

Une thrombopénie peut être responsable d'une inefficacité du traitement par FEIBA. Un contrôle de la numération des plaquettes est souhaité avant et en cours de traitement. Etant donné le risque de relance anamnétique de l'inhibiteur anti-facteur VIII (dans 10 à 30 % des cas) ou anti-facteur IX, le titre de l'inhibiteur doit être régulièrement surveillé.

Dans chacune de ces situations, le bénéfice du traitement par FEIBA doit être évalué par rapport au risque de complications.

Mesures de prévention du risque de transmission d'agents infectieux

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments dérivés du sang comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale.

Cependant, lorsque des médicaments dérivés du sang sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux. Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis du virus non enveloppé VHA. Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tel que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes immunodéficientes ou atteintes d'une augmentation de l'érythropoïèse (par exemple, une anémie hémolytique).

Chaque fois que FEIBA est administré à un patient, le nom et le numéro du lot du produit doivent être enregistrés afin de garantir la traçabilité entre le lot et le patient. Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation dont FEIBA est recommandée.

Précautions d'emploi

Complications thromboemboliques

Dans les situations suivantes, FEIBA sera administré uniquement si aucune réponse au traitement par des concentrés de facteurs de coagulation appropriés ne peut être attendue, par exemple en cas d'un fort titre en inhibiteurs et d'une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou d'un risque de saignement (post-traumatique ou postopératoire) :

- Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) ;
- Insuffisance hépatique : en présence de tests biologiques et/ou symptômes cliniques en faveur de lésions hépatiques, la diminution de la dégradation des facteurs activés de la coagulation favorise le risque élevé de développer une CIVD ;
- Maladie cardiaque coronarienne, thrombose aiguë et/ou embolie.

La réponse au traitement varie d'un individu à l'autre. Ainsi, en cas d'hémorragies, un patient présentant une réponse insuffisante à un agent court-circuitant l'inhibiteur peut répondre à un autre agent. Dans le cas d'une réponse insuffisante au traitement par un agent court-circuitant l'inhibiteur, l'administration d'un autre agent doit être envisagée.

L'administration de FEIBA chez les patients avec inhibiteurs peut entraîner initialement une augmentation anamnétique du titre de l'inhibiteur, qui peut diminuer dans le temps avec la poursuite du traitement par FEIBA. Les données cliniques et les données issues de la littérature suggèrent que l'efficacité de FEIBA n'est pas réduite.

Après l'administration de doses élevées de FEIBA, l'augmentation transitoire d'anticorps de surface anti-hépatite B transférés passivement peut aboutir à une mauvaise interprétation de résultats sérologiques positifs. Des cas rapportés et des données d'études cliniques limitées suggèrent que FEIBA peut être utilisé chez des enfants de moins de 6 ans.

Excipients à effet notoire

FEIBA 50 U/ml, poudre et solvant pour solution injectable contient environ 4 mg de sodium (calculé par ml ; ce qui représente approximativement 40 mg de sodium dans un flacon de 10 ml (500 U), 80 mg de sodium dans un flacon de 20 ml (1000 U) et 200 mg de sodium dans un flacon de 50 ml (2500 U). En tenir compte en cas de régime hyposodé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude adaptée ou contrôlée sur l'utilisation de FEIBA en association ou consécutive à un facteur VIIa recombinant ou à des antifibrinolytiques n'a été menée.

L'utilisation simultanée de FEIBA et d'antifibrinolytiques tels que l'acide tranéxamique ou l'acide epsilon-aminocaproïque doit être faite avec précaution et attentivement surveillée en raison de la survenue possible d'événements thromboemboliques. Si l'utilisation simultanée d'antifibrinolytiques et FEIBA est indiquée, l'intervalle entre l'administration de ces deux produits doit être de 6 à 12 heures.

En association avec un facteur VIIa recombinant, selon les données in vitro et observations cliniques disponibles, une interaction médicamenteuse peut survenir (entraînant potentiellement des effets indésirables tel qu'un événement thromboembolique).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

La tolérance de FEIBA pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.

Les médecins doivent évaluer attentivement les risques et les bénéfices pour chaque patiente avant de prescrire FEIBA.

Il existe un risque thrombotique élevé durant la grossesse et la période du post-partum, et plusieurs complications de la grossesse sont associées à un risque élevé de CIVD.

Aucune étude expérimentale sur la reproduction n'a été conduite chez l'animal.

Les effets de FEIBA sur la fertilité n'ont pas été établis lors d'essais cliniques contrôlés.

Voir rubrique 4.4 pour des informations sur l'infection par le parvovirus B19.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rien ne suggère que FEIBA diminue l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'une surveillance après commercialisation ou au cours d'études cliniques. Les fréquences des effets indésirables n'ont pu être calculées à partir des données disponibles et sont donc présentées sous une fréquence indéterminée.

Classification des systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) Augmentation du titre d'inhibiteurs (réponse anamnestic) ^a
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Urticaire Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Paresthésie Hypoesthésie Accident vasculaire cérébral thrombotique Accident vasculaire cérébral embolique Céphalée Somnolence Étourdissement Dysgueusie
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde Tachycardie
Affections vasculaires	Thrombose veineuse et artérielle Hypotension Hypertension Rougeur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire Bronchospasme Respiration asthmatiforme Toux Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Vomissement Diarrhée Gêne abdominale Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hypoesthésie faciale Angio-œdème Urticaire Prurit Eruption cutanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au point d'injection Malaise Frissons Sensation de chaleur Fièvre Douleur thoracique Gêne thoracique
Investigations	Diminution de la pression sanguine Anticorps de surface anti-hépatite B positifs

^a Réponse anamnestic : hausse du titre d'inhibiteurs après administration de FEIBA. Voir rubrique 4.4.

Réactions de classe

D'autres symptômes de réaction d'hypersensibilité aux médicaments dérivés du sang incluent léthargie et agitation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale

de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Certains des événements thromboemboliques ont été rapportés avec des doses supérieures à 200 U/kg de poids corporel.

Si des signes en faveur de tels accidents apparaissent, il est nécessaire d'arrêter l'administration de FEIBA et de prendre les mesures thérapeutiques spécifiques, en tenant compte du trouble de la coagulation sous-jacent (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES (SUBSTITUT DE COAGULATION COURT-CIRCUITANT LE FACTEUR VIII, B02BD03)

L'activité de FEIBA est due à la formation d'une « activité coagulante court-circuitant l'action des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX », induisant la coagulation à un moment où les facteurs VIII et IX ne sont plus nécessaires. Cette activité est fondée sur la présence des facteurs IX, X et VII activé qui se lient aux plaquettes pour former « une prothrombinase » à l'abri de l'antithrombine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La présence de plusieurs facteurs de coagulation dans FEIBA rend impossible l'étude cinétique du produit.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude sur la toxicité par administration répétée n'a été réalisée (en raison du développement des anticorps chez les animaux).

Aucune potentialité mutagène n'a été révélée sur cellules procaryotes (test d'Ames).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre : Chlorure de sodium et Citrate de sodium.

Solvant de reconstitution : Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Aucune étude de compatibilité n'a été menée avec FEIBA. Par conséquent, FEIBA ne doit en aucun cas être mélangé avec d'autre produit et/ou médicament. Seuls les dispositifs d'injection/perfusion en plastique homologués peuvent être utilisés car l'adsorption des facteurs de coagulation dérivés du plasma humain sur les surfaces internes de certains matériels de perfusion peut être responsable de l'échec du traitement.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution : une utilisation immédiate est recommandée.

Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 3 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

500 U de poudre en flacon (verre de type I) + 10 ml de solvant en flacon (verre de type I) munis de bouchons en caoutchouc butyle avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique (polypropylène), un nécessaire d'injection comprenant une tubulure avec une aiguille à ailette - boîte de 1.

1000 U de poudre en flacon (verre de type II) + 20 ml de solvant en flacon (verre de type I) munis de bouchons en caoutchouc butyle (chlorobutyle) avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique (polypropylène), un nécessaire d'injection comprenant une tubulure avec une aiguille à ailette - boîte de 1.

2500 U de poudre en flacon (verre de type I) + 50 ml de solvant en flacon (verre de type I) munis de bouchons en caoutchouc butyle avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique (polypropylène), un nécessaire d'injection comprenant une tubulure avec une aiguille à ailette - boîte de 1.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur et respecter les règles d'asepsie habituelles. Ne pas utiliser le dispositif de transfert sans aiguille si l'emballage stérile ou le conditionnement est abîmé ou montre des signes de détérioration.

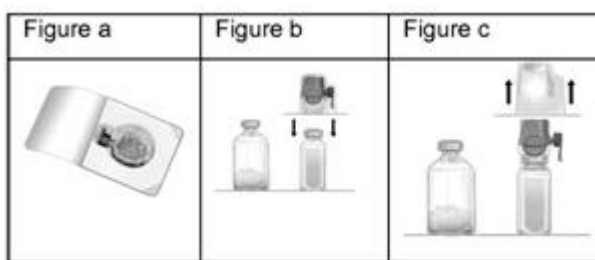
Administration

Utiliser une technique aseptique.

Il est recommandé de commencer l'administration dans les 3 heures suivant la reconstitution. Le matériel reconstitué ne doit pas être réfrigéré. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète. S'assurer que FEIBA est entièrement dissous, afin d'éviter que la substance active soit retenue par le filtre de BAXJECT II Hi-Flow. Après reconstitution, la solution devra être examinée pour vérifier l'absence de particules et/ou de coloration anormale. La solution est claire ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

Instructions pour la reconstitution de FEIBA avec BAXJECT II Hi-Flow
1. Amener le flacon de solvant (eau pour préparations injectables) à température ambiante (15°C - 25°C).
2. Enlever les capsules des flacons de poudre et de solvant et nettoyer les bouchons. Placer les flacons sur une surface plane.
3. Ouvrir l'emballage de BAXJECT II Hi-Flow en retirant l'opercule sans toucher l'intérieur (Fig. a). Ne pas retirer le dispositif de l'emballage.
4. Retourner l'emballage vers le bas et insérer la pointe en plastique transparent dans le bouchon du flacon de solvant (Fig. b). Saisir l'emballage par les rebords puis retirer l'emballage de BAXJECT II Hi-Flow (Fig. c). Ne pas retirer le bouchon bleu de BAXJECT II Hi-Flow.
5. Retourner le flacon de solvant connecté à BAXJECT II Hi-Flow sur lui-même, de sorte que le flacon de solvant se trouve en haut. Insérer la pointe en plastique violet dans le bouchon du flacon de FEIBA. Le vide va aspirer le solvant dans le flacon de FEIBA (Fig. d).

6. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète sans secouer. S'assurer que FEIBA est entièrement dissous, afin d'éviter que la substance active soit retenue par le filtre du dispositif.



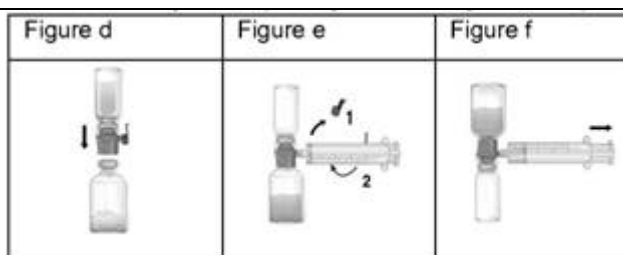
Instructions pour l'injection / la perfusion :

1. Retirer le bouchon bleu de BAXJECT II Hi-Flow. Prenez la seringue et connectez-la fermement à BAXJECT II Hi-Flow (NE PAS ASPIRER D'AIR DANS LA SERINGUE) (Fig. e). De façon à s'assurer d'une connexion hermétique entre la seringue et BAXJECT II Hi-Flow, l'utilisation d'une seringue luer-lock est fortement recommandée (tourner la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la position de blocage).

2. Retourner le système (la solution dissoute de FEIBA désormais en haut). Remplir la seringue de solution reconstituée de FEIBA en tirant DOUCEMENT le piston en arrière et s'assurer que la connexion hermétique entre BAXJECT II Hi-Flow et la seringue est maintenue tout au long du transfert de la solution vers la seringue (Fig. f).

3. Retirer la seringue.

4. Si de la mousse se forme dans la seringue, attendre jusqu'à ce qu'elle se réduise. Injecter lentement par voie intraveineuse à l'aide du nécessaire d'injection (ou aiguille à usage unique).



Ne pas dépasser la vitesse d'injection de 2 unités FEIBA/kg/minute. Si des dispositifs autres que ceux fournis devaient être utilisés, s'assurer de l'utilisation d'un filtre ayant des pores d'au moins 149 µm.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 A-1221 Vienne, AUTRICHE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 550 551 7 4 : 500 U de poudre en flacon (verre de type I) + 10 ml de solvant en flacon (verre de type I) munis de bouchons en caoutchouc butyle avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique (polypropylène), un nécessaire d'injection comprenant une tubulure avec une aiguille à ailette - boîte de 1.
- 34009 564 515 0 0 : 1000 U de poudre en flacon (verre de type II) + 20 ml de solvant en flacon (verre de type I) munis de bouchons en caoutchouc butyle avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique (polypropylène), un nécessaire d'injection comprenant une tubulure avec une aiguille à ailette - boîte de 1.
- 34009 550 551 8 1 : 2500 U de poudre en flacon (verre de type I) + 50 ml de solvant en flacon (verre de type I) munis de bouchons en caoutchouc butyle avec une aiguille de perfusion, un dispositif de transfert BAXJECT II Hi-Flow, une seringue à usage unique (polypropylène), un nécessaire d'injection comprenant une tubulure avec une aiguille à ailette - boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 mars 2000
Date de dernier renouvellement : 29 mars 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

9 mai 2018

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Médicaments soumis à prescription hospitalière.

Agréés aux collectivités et Inscrits sur les listes de rétrocession et des coûteux

Prix (HT) Rétrocession / Coûteux:

FEIBA 500 U/10 ml : 451,25€

FEIBA 1000 U/20ml : 902,50€

FEIBA 2500 U/50 ml : 2 256,25€

Exploitant

SHIRE France
112 avenue Kléber
75116 Paris, FRANCE

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com.

SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale.

Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr.

Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique.

FEIBA – ML181018 – EXA/FR//1271