

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

Classe pharmaco thérapeutique: facteur de coagulation
court-circuitant le facteur VIII et IX
Classe ATC : B02BD03

⚠ ANSM (26/02/2019) : Lettre à l'attention des professionnels de santé relative aux risques éventuels d'erreur médicamenteuse suite à l'introduction de nouvelles présentations (500U/10ml et 2500U/50ml), l'arrêt de commercialisation du Feiba 500U/20ml et à la mention de la concentration unique « 50U/ml » sur le conditionnement des 3 présentations commercialisées.

MAJ 02/2020 EXTRAITS RCP - Source : ANSM version du **06/11/2019**

MODALITES DE PRESCRIPTION

- **Liste I.**
- Médicament soumis à **prescription hospitalière**.
- Médicament rétrocédable.
- Médicament dérivé du sang (soumis à traçabilité).

POSOLOGIE ET MODALITES 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.

Modalités d'administration :

- se référer au **RCP**
- utilisation 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 :
 - formation à l'auto-traitement dispensée au patient par l'équipe soignante d'un CTH;
 - aptitude du patient à se traiter ou à se faire traiter à domicile jugée par cette équipe;
 - traitement à domicile réalisé en étroite collaboration avec son CTH;
 - > 4^{ème} injection ou de 3j de traitement, le patient doit contacter son CTH;
 - inscription des injections de FEIBA dans le carnet de l'hémophile et transmission au médecin du CTH.

/!\ Contre-indication :

- en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants,
- en cas de signes biologiques et/ou cliniques de CIVD,
- en cas de signes biologiques, histologiques et/ou cliniques d'insuffisance hépatique (risque majoré en raison de la clairance diminuée des facteurs activés)
- en cas de risque potentiel de complications thrombotiques, notamment cardiovasculaires.

Posologie recommandée : cf TABLEAU ci-dessous

Population particulière :

- **Population pédiatrique :** des cas rapportés et des données d'études cliniques limitées suggèrent que FEIBA peut être utilisé chez des enfants de moins de 6 ans.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
Complexe prothrombique activé

Nom commercial :
FEIBA®

OMEDIT IDF 2020

Version : 8

Création : Juillet 2005
Révision : **Février 2020**

Situations cliniques		Voie administration	Posologie	Commentaires	Surveillance du traitement
Episodes hémorragiques	Traitement	Voie : IV lente	50 à 100 U/kg selon le type et la sévérité des saignements Posologie maximale : 200U/kg Intervalle entre 2 injections : 12h sauf si situation clinique requière intervalles plus courts	- Durée du traitement et fréquence des injections guidées par le tableau clinique. - Maintenir le traitement 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 : surveillance clinique et biologique attentive du patient avec en particulier, pour les hémorragies non extériorisées, un contrôle régulier de la NFS. - Réponse insuffisante au traitement par un agent court-circuitant l'inhibiteur, l'administration d'un autre agent doit être envisagée. - Dose > 100 U/kg : contrôler attentivement le risque de développement d'une CIVD et/ou apparition de symptômes d'ischémie coronarienne aiguë. 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). - Doses élevées : à administrer 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 → arrêter la perfusion immédiatement et initier des mesures diagnostiques et thérapeutiques. - Titre de l'inhibiteur à surveiller régulièrement (risque de relance anamnétique de l'inhibiteur anti-facteur VIII dans 10 à 30 % des cas ou anti-facteur IX)
	Prévention		50 à 100 U/kg 3x/sem Selon le phénotype hémorragique et de la réponse individuelle du patient Posologie maximale : 100 U/kg/injection		
Couverture des situations chirurgicales		Débit max : 2 U/kg/min	Dose initiale : 80 U/kg juste avant l'intervention Doses suivantes : 50 et 100 U/kg toutes les 8 à 12 heures en fonction du type de chirurgie et de l'évolution clinique. Posologie maximale : 100 U/kg/injection 200 U/kg/jour	- 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.	<u>N.B :</u> - 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. - En cas de réponse inadéquate au traitement avec le produit, il est recommandé qu'une numération plaquettaire soit prélevée (considéré qu'un taux suffisant de plaquettes fonctionnellement intactes est nécessaire pour l'efficacité du produit).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précautions d'emploi	Conduite à tenir
Hypersensibilité	- Informers les patients qu'en cas de signes évocateurs (démangeaisons, urticaire généralisé, angio-œdème, manifestations gastro-intestinales, bronchospasmes, râles, chute de tension, choc anaphylactique et choc circulatoire, frissons, fièvre, hypertension) → interrompre immédiatement le traitement, d'informer leur médecin. → en cas de choc : instaurer un traitement symptomatique - Si réexposition à FEIBA envisagée chez des patients ayant des antécédents suspectés ou connus d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants → évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque et 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.
Événement thromboemboliques (CIVD, TVP, embolie pulmonaire, AVC, infarctus)	Rechercher chez les patients atteints d'hémophilie congénitale ou acquise la présence éventuelle des facteurs de risque suivants : dose > 200U/kg/j, facteurs de risque thrombotique (CIVD, athérosclérose à un stade avancé, blessure par écrasement ou une septicémie), traitement par un facteur VIIa en association. - Dès les premiers signes ou symptômes d'événements thromboemboliques → arrêter l'injection immédiatement, établir un diagnostic et instaurer des mesures thérapeutiques appropriées. - Ne pas dépasser la dose de 100 U/kg/injection et 200U/kg/j (sauf si la gravité du saignement ne justifie l'utilisation de doses plus importantes).
Complications thromboemboliques	Dans les situations suivantes, administrer FEIBA 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 intravasculaire 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.
Thrombopénie	Risque d'inefficacité de Feiba® → contrôle de la numération des plaquettes avant et au cours du traitement
Risque de transmission d'agents anti-infectieux	Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation est recommandée.
Teneur en sodium	A prendre en compte pour les patients sous régime hyposodé.

INTERACTIONS (Sources : RCP ANSM et Thésaurus ANSM 09/2019)

Interactions médicamenteuses

+ **ANTIFIBRINOLYTIQUES** (acide tranéxamique, acide epsilon-aminocaproïque...) : **PRECAUTION D'EMPLOI** (si utilisation concomitante, respecter un **intervalle de 6 à 12 heures** entre l'administration des deux produits) et **surveillance** (risque d'événements thromboemboliques).

+ **EMICIZUMAB** (cf mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

L'expérience d'un essai clinique avec l'emicizumab, bien que limitée, indique qu'une interaction médicamenteuse potentielle existe avec l'emicizumab lorsque FEIBA est utilisé de façon concomitante pour le traitement de saignements intercurrents (thrombose et microangiopathie thrombotique)

Interférence avec les tests de laboratoire

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.

FEIBA contient des iso-hémagglutinines (anti-A et anti-B). Une transmission passive d'anticorps aux antigènes érythrocytaires, par exemple A, B, D peut interférer avec des tests sérologiques pour les anticorps érythrocytaires, tels que le test à l'antiglobuline (ou test de Coombs).

Incompatibilités physico-chimique

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.

GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT le 20/02/2020.

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Grossesse	Utilisation déconseillée, uniquement en cas de nécessité absolue.	Absence de données. Risque thrombotique élevé durant la grossesse et la période post-partum, et plusieurs complications de la grossesse associées à un risque de CIVD
Allaitement		Absence de données
Fertilité		Absence de données

CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCES DE L'HEMOPHILIE

Sources : ORPHANET [02/2020](#) et [AFH](#)

Organisation du réseau de soin des maladies hémorragiques en Centres de Traitement de l'Hémophilie (CTH) et en Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie (CRTH) → [cf lien suivant](#).

Centres de référence et de compétences de l'hémophilie d'IDF :

Ville	Etablissement	Centres experts
LE CHESNAY	CH de Versailles - Hôpital André Mignot	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC
LE KREMLIN- BICÊTRE	CHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation - Site constitutif
MONTMORENCY	Hôpital Simone Veil	Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH
PARIS	CHU Paris - Hôpital Robert Debré	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC Consultation pour le diagnostic et le traitement des hémopathies malignes et bénignes chez l'enfant et l'adolescent
	CHU Paris Centre - Hôpital Cochin, Site Cochin	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC
	Hôpital Necker- Enfants Malades	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC