

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
Facteur VIII de coagulation humain

Nom commercial :
OCTANATE®

OMEDIT IDF 2019

Version : 9

Création : Avril 2007
Révision : **Novembre 2019**

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

**Classe pharmaco-thérapeutique: anti-hémorragiques: facteur VIII de coagulation sanguine.
Code ATC: B02BD02**

MAJ 11/2019 EXTRAITS RCP - Source ANSM version du [01/04/2019](#)
et [RBU AFSSAPS 2008](#)

MODALITES DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Prescription Initiale Hospitalière (PIH) de 6 mois
- La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités.
- Médicament inscrit sur la liste de rétrocession
- Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

POSOLOGIE

Le schéma thérapeutique est établi pour chaque patient selon le contexte clinique (sévérité du déficit en facteur VIII, localisation et intensité de l'hémorragie, état clinique du patient) et ajusté en fonction de la réponse clinique.

Une unité internationale (UI) d'activité facteur VIII est équivalente à la quantité de facteur VIII contenue dans 1 mL de plasma humain normal.

Prophylaxie

- ❖ Les doses usuelles sont de **20 à 40 UI** de facteur VIII par kg de poids corporel espacées de 2 à 3 jours.
- ❖ Dans certains cas, notamment chez les patients plus jeunes, des intervalles d'administration plus courts ou des posologies plus élevées peuvent être nécessaires.

Traitement à la demande

- ❖ Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité coagulante du facteur VIII plasmatique de 1,5 % - 2 % de la normale.
- ❖ La posologie nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre total d'UI à administrer =

poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% ou UI/dl) x 0,5

La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être guidées par l'efficacité clinique individuelle du cas.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :
Facteur VIII de coagulation humain

Nom commercial :
OCTANATE®

OMEDIT IDF 2019

Version : 9

Création : Avril 2007
Révision : **Novembre 2019**

Dans le cas des événements hémorragique suivants, **l'activité coagulante du facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux d'activité coagulante plasmatique indiqué** (en % de la normale) **pendant la durée mentionnée.**

Le tableau ci-dessous peut être utilisé comme guide pour les posologies lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgie :

Situation clinique	Taux de facteur VIII nécessaire (%)	Fréquences d'administration et durée
Hémorragies		
Début d'hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	20-40	Toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique (fin de la douleur ou cicatrisation)
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome.	30-60	Toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 3 à 4 jours jusque disparition de la douleur ou invalidité aiguë
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.	60-100	Toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie		
Mineure, dont extraction dentaire.	30-60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à cicatrisation
Majeure	80-100 (pré et post-opératoire)	Toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation puis pendant au moins 7 jours afin de maintenir une activité du facteur VIII de 30 à 60 %

❖ Surveillance

Dosage approprié des taux de facteur VIII ou activité coagulante du facteur VIII recommandé (dosage chronométrique ou dosage chromogénique), afin d'adapter la dose à administrer et la fréquence des injections, en particulier en situation chirurgicale.

La réponse au traitement par le facteur VIII, les taux de récupération *in vivo* et les demi-vies observés peuvent varier selon les individus.

Les patients doivent être suivis pour le développement d'inhibiteurs anti-facteurs VIII. Une recherche d'un inhibiteur anti-facteur VIII doit être réalisée si les taux souhaités d'activité coagulante plasmatique du facteur VIII ne sont pas obtenus, ou si les épisodes hémorragiques ne sont pas contrôlés avec administration d'une dose appropriée.

Dans le cas d'une intervention chirurgicale majeure, en particulier, un contrôle précis du traitement substitutif par des tests de coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

❖ Populations particulières

Population	Posologie	Commentaire
Population pédiatrique	Même posologies que l'adulte, en prophylaxie ou à la demande	Une étude clinique menée chez 15 patients âgés de 6 ans ou moins n'a pas démontré la nécessité d'adapter la posologie chez les enfants

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
Facteur VIII de coagulation humain

Nom commercial :
OCTANATE®

OMEDIT IDF 2019

Version : 9

Création : Avril 2007
 Révision : Novembre 2019

ADMINISTRATION : Voie intraveineuse

- **Perfusion intraveineuse lente**
- Vitesse d'administration : 2 - 3 ml / min
- Une analyse pharmacocinétique doit être effectuée avant une intervention chirurgicale pour obtenir une estimation de la clairance.
 Vitesse initiale perfusion (UI/kg/h) = clairance x concentration souhaitée à l'état d'équilibre (clairance calculée quotidiennement après les 24 premières heures de perfusion continue).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précautions d'emploi	Conduite à tenir	Remarques particulières
Hypersensibilité	Observation des patients pendant la perfusion et 20 minutes après la fin de la perfusion Inform er les patients des signes (urticaire, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension, anaphylaxie) → En cas de signe évocateur, interruption immédiate du traitement → Si choc anaphylactique : ttt standard du choc Recherche d'inhibiteurs anti-FVIII en cas de réaction allergique (selon la littérature, la survenue d'inhibiteurs est corrélée aux réactions allergiques)	
Formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs = IgG dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII)	Surveillance attentive Risque d'inefficacité du traitement chez les patients présentant un titre élevé d'anticorps → envisager une autre option thérapeutique.	→ Quantification en Unités Bethesda (UB) / ml de plasma en utilisant la modification de Nijmegen du dosage Bethesda. → Risque ↑ les 50 premiers jours et lors d'un changement de produit, mais persiste tout au long de la vie.
Risque de transmission d'agents infectieux	Fabrication à partir de plasma humain → risque de transmission d'agents infectieux non totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux. Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire. Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation est recommandée.	
Teneur en sodium	OCTANATE® 250 UI : moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Concentration de sodium après reconstitution : 125 – 175 mmol/l OCTANATE® 500 UI : sodium jusqu'à 1,75 mmol (40 mg) par dose. Concentration de sodium après reconstitution : 125 – 175 mmol/l OCTANATE® LV 100 et 200 UI : sodium jusqu'à 1,75 mmol (40 mg) par dose. Concentration de sodium après reconstitution : 250 – 350 mmol/l	

- **Anticorps neutralisants (inhibiteurs)**

- Le seuil de définition d'un inhibiteur "fort répondeur" est de 5 UB (les titres \leq 5 UB correspondent à des inhibiteurs "faibles répondeurs").
- **Induction d'un état de tolérance immune (extrait du RBU ANSM 2008)**
 - ***A quel moment débiter une induction de tolérance immune (ITI) ?*** L'ITI doit être débutée aussi rapidement que possible après la détection de l'inhibiteur. Dans la majorité des cas, le moment le plus favorable est celui de la réponse primaire, quel que soit le titre de l'inhibiteur. Lors d'une réponse immune secondaire, il est recommandé de différer l'ITI si le titre de l'inhibiteur est $>$ 10 UB, jusqu'à ce que celui-ci retombe en dessous de 10 UB.
 - ***Avec quel FVIII faut-il initier une ITI ?*** Tous les types de concentrés de FVIII sont susceptibles d'induire avec succès une tolérance immune. Cependant, l'ITI doit préférentiellement être initiée avec le concentré de FVIII qui avait été choisi pour traiter le patient et sous lequel le patient a développé l'inhibiteur.
 - ***A quelles posologies faut-il initier une ITI ?***
 - **Chez l'enfant faible répondeur** avec un titre d'inhibiteur de **0,6 à 5 UB**, un traitement régulier, avec des doses comprises entre **50 UI/kg 3 fois par semaine et 200 UI/kg/jour**, est suggéré; si le titre devient supérieur à 5 UB, les modalités proposées pour les forts répondeurs sont applicables.
 - **Chez le fort répondeur** et en l'absence d'étude prospective et randomisée, on ne peut recommander aucun régime spécifique. Cependant, le titre historique de l'inhibiteur, considéré comme l'un des meilleurs facteurs prédictifs, est un élément d'orientation.
 - Le régime "faibles doses", 3 fois par semaine, est proposé pour **de très jeunes patients** avec un titre maximum d'inhibiteur $<$ 40 UB.
 - **Quel que soit l'âge du patient**, si le pic historique de l'inhibiteur est $>$ **200 UB**, un régime " fortes doses " peut être proposé.
 - Si le pic historique de l'inhibiteur est $>$ **50 UB et $<$ 200 UB**, et le titre à l'initiation $<$ **10 UB**, les différents régimes semblent donner des issues comparables, mais avec un délai d'autant plus long que la posologie en UI/kg/jour est faible.
 - Si le pic historique de l'inhibiteur a été $>$ **50 UB et $<$ 200 UB**, et le titre à l'initiation de l'ITI $>$ **10 UB**, des posologies $>$ 50 UI/kg/jour augmentent les chances de succès.
 - ***Quelles modalités d'administration ?*** La voie veineuse périphérique est recommandée chaque fois que possible. Les régimes "fortes doses" peuvent imposer une voie veineuse centrale, d'autant plus que toute interruption de l'ITI doit être évitée puisqu'elle peut conduire à l'échec.
 - ***Quelle surveillance ?*** Durant l'ITI, le **titre de l'inhibiteur doit être évalué** au minimum tous les mois jusqu'à ce que l'inhibiteur anti-FVIII ne soit plus détectable. A ce stade, la récupération du FVIII injecté doit être déterminée tous les mois jusqu'à normalité. Lorsque le régime est devenu prophylactique, la demi-vie doit être mesurée, à 72 heures d'une injection, et tous les 3 mois jusqu'à normalité.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :
Facteur VIII de coagulation humain

Nom commercial :
OCTANATE®

OMEDIT IDF 2019

Version : 9

Création : Avril 2007
 Révision : **Novembre 2019**

- **Réduction progressive des doses** Après disparition de l'inhibiteur et obtention d'une récupération normale, une réduction progressive de s doses est appliquée aux régimes "fortes doses" ou "doses intermédiaires" journalières, avec des paliers mensuels .Le schéma suivant, 100 UI/kg/jour, puis 50 UI/kg/jour, puis 50 UI/kg tous les 2 jours, puis régime prophylactique 3 fois par semaine pendant au moins 1 an, est proposé, mais doit être adapté au cas par cas et selon les résultats des contrôles biologiques..

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Aucune interaction n'a été rapportée entre le facteur VIII humain et d'autres médicaments.

GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT [12/2019](#).

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Grossesse	Utilisation déconseillée	Absence de données
Allaitement	Utilisation déconseillée	Absence de données
Fertilité	Absence de données	

CENTRES DE REFERENCE ou de COMPETENCE DE L'HEMOPHILIE
 Source : [ORPHANET](#) (consulté le 11/2019)