

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
**Facteur VIII de coagulation
humain**

Nom commercial :
FACTANE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 12

Création : Mai 2005
Révision : Mars 2020

**Classe pharmaco thérapeutique: antihémorragique : facteur VIII
de coagulation sanguine, Code ATC B02BD02**

► **ANSM 07/10/2014** : Un **risque d'erreur médicamenteuse** avait été identifié en 2014 suite à la mise sur le marché d'une **nouvelle concentration de Factane® à 200 UI/mL** (autre concentration disponible : 100 UI/mL).

MAJ 03/2020 EXTRAITS ANSM/HAS - RCP Version du 22/03/2019 (100UI/ml) et du 20/07/2018 (200UI/ml) et RBU 2008

MODALITES DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Prescription Initiale Hospitalière (PIH) de 6 mois
- La délivrance est réservée aux PUI des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités.
- Médicament inscrit sur la liste de rétrocession
- Traçabilité des médicaments dérivés du sang : le nom de spécialité et le n° de lot du médicament administré doivent être enregistrés dans le dossier du patient.
- Le traitement doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Le schéma thérapeutique est établi pour chaque patient selon le contexte clinique (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, taux de facteur VIII souhaité et éventuel inhibiteur) 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**

Des posologies allant de 15 à 30 UI par kg de poids corporel, administrées tous les 2 à 3 jours ont permis de limiter avec succès le nombre d'épisodes hémorragiques.

- **Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale**

✚ En règle générale, l'administration d'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel fait augmenter le taux plasmatique de facteur VIII d'environ 2 %.

✚ La formule suivante permet de déterminer la dose nécessaire à l'obtention d'une réponse donnée :

Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5

✚ Le tableau suivant donne une indication des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, **l'activité du**

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
**Facteur VIII de coagulation
humain**

Nom commercial :
FACTANE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 12

Création : Mai 2005
Révision : Mars 2020

facteur VIII ne doit pas chuter au-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Accident hémorragique et acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII*	Fréquence des injections et période pendant laquelle le taux plasmatique thérapeutique doit être maintenu
Accident hémorragique mineur: hématome, hémarthrose, épistaxis.	15 - 30 %	Au moins une injection, selon la sévérité de l'hémorragie.
Accident hémorragique grave: hémorragie musculaire, traumatisme crânien léger, hémorragie de la cavité buccale. Intervention chirurgicale de moyenne importance dont extraction dentaire.	30 - 50 %	2 à 4 jours ou jusqu'à cicatrisation satisfaisante.
Hémorragie mettant en jeu le pronostic 50 - 100 % vital: hémorragie gastro-intestinale, abdominale, cérébrale ou thoracique, fracture, traumatisme crânien. Intervention chirurgicale majeure	50 - 100 %	Pendant 7 jours, puis poursuite du traitement pendant 4 à 7 jours supplémentaires de manière à maintenir le taux de facteur VIII entre 30 et 50 %.

*(Mesuré en activité et exprimé en pourcentage de la normale)

• Traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune

La tolérance immune doit être initiée et conduite par une structure ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

Induction de tolérance immune (ITI)	DOSES*	Modalités d'administration
Initiation taux 0,6 à 5 UB	50 UI/kg/j 3 fois par semaine à 100 UI/kg/j tous les jours	L'ITI doit être initiée dès que possible
taux > 5 UB	50-100 UI/kg/j 3 fois par semaine à 100 à 300 UI/kg/j tous les jours	
Après disparition de l'inhibiteur, récupération normale et demi-vie normale	100 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j puis 50 UI/kg tous les 2 jours puis traitement prophylactique	en paliers mensuels 3 fois par semaine pendant au moins 1 an

*Traitement indicatif à adapter selon les contrôles biologiques

Les données cliniques obtenues lors d'études rétrospectives chez 6 patients ont permis d'établir la disparition complète de l'inhibiteur par induction de tolérance immune chez 5 d'entre eux avec un recul de plusieurs années et une disparition partielle chez le sixième.

❖ Surveillance

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
Facteur VIII de coagulation

humain

Nom commercial :
FACTANE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 12

Création : Mai 2005
Révision : Mars 2020

Le traitement substitutif de l'hémophilie A sans et, *a fortiori*, avec inhibiteur du facteur VIII, doit être pris en charge et **surveillé régulièrement, en particulier pour l'apparition d'un inhibiteur**. Si les taux de facteur VIII plasmatiques désirés ne peuvent être atteints ou si le saignement n'est pas maîtrisé après administration d'une dose calculée selon la formule ci-dessus, il faut réaliser des **tests biologiques** pour détecter la présence d'un inhibiteur.

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

❖ Populations particulières

Population	Posologie / Commentaire
Population pédiatrique	L'efficacité et la tolérance clinique du facteur VIII de coagulation humain du LFB (version non nanofiltrée) ont été montrées dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale chez l'enfant de moins de 6 ans par une étude rétrospective chez 103 enfants non traités préalablement et présentant un taux de FVIII: C < 1 %.
Porteurs d'inhibiteurs	<p>Chez les patients qui développent au cours du traitement un inhibiteur du FVIII (anticorps neutralisant) à un taux < 5 UB. → Mesure du taux plasmatique du facteur VIII afin de s'assurer que le traitement substitutif est approprié. → Mesure du titre de l'inhibiteur afin de s'assurer de l'absence de réponse anamnétique.</p> <p>Chez les patients présentant un inhibiteur de titre élevé > 5 UB, des doses importantes du facteur VIII de coagulation humain peuvent être nécessaires pour contrôler des hémorragies graves. Dans certains cas, l'importance des doses nécessaires au maintien d'un taux plasmatique suffisant de facteur VIII peut rendre ce traitement difficile à mettre en œuvre. Si l'hémostase ne peut être assurée avec le facteur VIII de coagulation humain en présence d'un titre élevé d'inhibiteur, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un concentré de facteur VII activé doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie A.</p>

ADMINISTRATION : Voie intraveineuse

- **Perfusion intraveineuse lente**
- Vitesse d'administration maximale : 4 ml / min.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précautions d'emploi	Conduite à tenir	Remarques particulières
Hypersensibilité	Inform er les patients des signes (œdème, urticaire, oppression	

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
Facteur VIII de coagulation

humain

Nom commercial :
FACTANE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 12

Création : Mai 2005
Révision : Mars 2020

	<p>thoracique, respiration sifflante, hypotension, anaphylaxie) → En cas de signe évocateur, interruption immédiate du traitement → Si choc anaphylactique : traitement 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)</p>
<p>Formation d'anticorps neutralisants Inhibiteurs anti-facteur VIII</p>	<p><i>L'apparition d'Ac neutralisants (inhibiteurs) du FVIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des IgG dirigées contre l'activité coagulante du FVIII et sont mesurées en unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur (par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés) de manière générale ou suite à un changement de produit. • La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs : <ul style="list-style-type: none"> ○ un faible titre d'inhibiteurs provisoire ou constant présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs. ○ Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. • Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII (il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie).
<p>Utilisation d'un dispositif d'accès veineux central</p>	<p>Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central est nécessaire, le risque de complications liées à ce dispositif, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.</p>
<p>Risque de transmission d'agents infectieux</p>	<p>Fabrication à partir de plasma humain → risque de transmission d'agents non totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.</p> <p>Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des</p>

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :
**Facteur VIII de coagulation
humain**

Nom commercial :
FACTANE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 12

Création : Mai 2005
Révision : Mars 2020

	<p>virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19.</p> <p>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.</p> <p>Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation est recommandée.</p>
--	---

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

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

GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT au [12/03/2020](#).

	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 **03/2020**
ORPHA 98878 : Hémophilie A
ORPHA:903 Maladie de von Willebrand

Région	Ville	Nom établissement	
ILE DE FRANCE	LE CHESNAY	CH de Versailles – Hôpital André Mignot (Willebrand)	
	LE KREMLIN BICÊTRE	GHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre	
	MONTMORENCY	CRTH Hôpital Simone Veil	
	PARIS		CHU - Hôpital Robert Debré
			CRTH - CHU Paris Centre - Hôpital Cochin
			CHU - Hopital Necker - Enfants Malades
			CHU Paris-GH St-Louis Lariboisière F.Widal - Hôpital Lariboisière (Willbrand)