

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

Classe pharmaco thérapeutique : facteur IX de coagulation sanguin recombinant
Code ATC : B02BD04

MAJ 28/04/2021 EXTRAITS EPAR - Source EMA

Spécialité	DCI	MAJ EPAR
ALPROLIX [®]	Eftrenonacog alfa	Rév 7 du 17/03/2021
BENEFIX [®]	Nonacog alpha	Rév. 40 du 11/01/2021
IDELVION [®]	Albutrepenonacog alfa	Rév. 9 du 23/02/2021
RIXUBIS [®]	Nonacog gamma	Rév. 8 du 16/03/2020

MODALITES DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière
 - Médicament inscrit sur la liste de rétrocession
 - Traitement sous la surveillance d'un médecin spécialiste de la prise en charge de l'hémophilie
 - Traçabilité : le nom de spécialité et le n° de lot du médicament administré doivent être enregistrés dans le dossier du patient.
- ▼ Alprolix[®], Idelvion[®] : médicament faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire (pour plus d'informations cliquez [ICI](#)).

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

La posologie et la durée du traitement est établi pour chaque patient selon le contexte clinique (sévérité du déficit en facteur IX, 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 IX correspond à la quantité de facteur IX présente dans 1 ml de plasma humain normal.

• **VOIE D'ADMINISTRATION**

Perfusion IV sur plusieurs minutes (ne pas administrer en perfusion continue)

Alprolix[®]/Rixubis[®] : En cas d'auto-administration ou d'administration par un soignant, une formation appropriée est nécessaire.

• **SURVEILLANCE PENDANT LE TRAITEMENT**

Afin d'adapter la dose à administrer et la fréquence des injections, en particulier en situation chirurgicale, il est recommandé de réaliser un dosage approprié des taux de facteur IX ou activité coagulante du facteur IX.

En cas d'utilisation d'un test de coagulation *in vitro* de type TCA, les résultats d'activité plasmatique du facteur IX peuvent être significativement influencés par le type de réactif de TCA et le standard de référence utilisé (Idelvion[®] : Lorsque la mesure est effectuée en utilisant du Kaolin ou de l'Actin FS comme réactifs, les résultats de l'activité plasmatique peuvent être sous-estimés). Cela est particulièrement important en cas de changement de laboratoire et/ou de réactifs utilisés pour le test.

• **Situations hémorragiques**

Les tableaux ci-dessous (Tableau I relatif à Alprolix[®], Benefix[®] et Rixubis[®] et Tableau II à Idelvion[®]) peuvent être utilisés comme référence pour la posologie en cas d'épisodes hémorragiques ou de chirurgie. L'activité du FIX ne doit pas diminuer en dessous du taux d'activité plasmatique donné pour la période correspondante.

Tableau I

Degré d'hémorragie / Type de procédure chirurgicale	Niveau de FIX requis (% ou UI/dl)	Fréquence des injections (h) / Durée du traitement (j)	
		Benefix®/Rixubis®	Alprolix®
HEMORRAGIE			
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou buccale	20-40	Répéter toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode hémorragique soit résolu comme indiqué par la douleur ou jusqu'à la guérison.	Renouveler l'injection toutes les 48 heures, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Répéter toutes les 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à la résolution de la douleur et de l'incapacité aiguë.	Renouveler l'injection toutes les 24 à 48 heures jusqu'à la disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60-100	Répéter toutes les 8 à 24 heures jusqu'à ce que le pronostic vital ne soit plus menacé.	
CHIRURGIE			
Mineure, y compris extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la guérison.	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la guérison. Chez certains patients et dans certaines circonstances, l'intervalle entre les doses peut être prolongé jusqu'à 48 heures.
Majeure	80-100 (pré- et post- opératoire)	Répéter toutes les 8 à 24 heures jusqu'à une cicatrisation adéquate, puis traitement pendant 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du FIX entre 30 et 60 % (UI/dl).	

Tableau II

Degré d'hémorragie / Type de procédure chirurgicale	Niveau de FIX requis (% ou UI/dl)	Fréquence des injections (h) / Durée du traitement (j)
		Idelvion®
HEMORRAGIE		
Hémarthrose mineure ou modérée, hémorragie musculaire (exceptée l'ilio-psoas) ou buccale	30-60	Une dose unique doit être suffisante pour la majorité des épisodes hémorragiques. Dose d'entretien après 24 – 72 heures en cas d'épisode hémorragique.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital, hémorragie musculaire profonde, y compris ilio-psoas	60-100	Répéter la perfusion toutes les 24 – 72 heures la 1ère semaine et perfusion d'une dose d'entretien jusqu'à résolution des épisodes hémorragiques et cicatrisation.

CHIRURGIE		
Mineure, y compris extraction dentaire	50 – 80 (pré et post-opératoire)	Une dose unique doit être suffisante pour la majorité des chirurgies mineures. Une dose d'entretien après 24 – 72 heures jusqu'à résolution des épisodes hémorragiques et cicatrisation.
Majeure	60 – 100 (pré et post-opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 24 – 72 heures la 1 ^{ère} semaine et perfusion d'une à 2 doses d'entretien par semaine jusqu'à résolution des épisodes hémorragiques et cicatrisation.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :

Facteur IX recombinaut

Nom commercial :

**ALPROLIX[®], BENEFIX[®],
IDELVION[®], RIXUBIS[®]**

OMEDIT IDF 2020

Version : 5

Création : Mars 2017
Révision : Avril 2021

• Prophylaxie/Traitement à la demande

Spécialités	Prophylaxie à long terme (prévention des hémorragies chez hémophiles B sévères)	Traitement à la demande	Débit maximal (à adapter au confort du patient)	Avant reconstitution		Après reconstitution (Stabilité physico-chimique) ¹
		UI requises = poids corporel (kg) x hausse désirée du FIX (% ou UI/dL) x 1/taux de récupération observée (dL/kg)		Réfrigérateur	Température ambiante ²	
ALPROLIX[®] (FIXr à demi-vie prolongée)	< 12 ans : - dose initiale recommandée = 50 - 60 UI/kg tous les 7 jours. - des doses plus élevées ou une administration plus fréquente peuvent être nécessaires ≥ 12ans : - posologie initiale recommandée : 50 UI/kg une fois par semaine, en ajustant la dose en fonction de la réponse du patient - ou 100 UI/kg une fois tous les 10 jours, en ajustant l'intervalle en fonction de la réponse du patient. - Chez certains patients, si saignements bien contrôlés par le traitement administré une fois tous les 10 jours, un allongement de l'intervalle de traitement à 14 jours ou plus peut être possible. Dose maximale recommandée pour la prophylaxie est de 100 UI/kg.	Taux de récupération moyen observé ≥12ans : 1 UI/ kg entraine une augmentation de 1UI/dl	Perfusion IV sur plusieurs minutes 10 ml/min	entre +2 °C et +8 °C Ne pas congeler.	<30 °C pendant une période unique < 6 mois.	6 heures à température ambiante (jusqu'à 30 °C).
BENEFIX[®]	Dose moyennes administrées au cours des études³ : Adultes : 40 UI de FIX/kg 2 à 3 fois par semaines Enfants < 6 ans : 63,7 UI de FIX/kg à des intervalles de 3 à 7 jours. - Dans certains cas, en fonction des propriétés pharmacocinétiques, de l'âge (en particulier chez les plus jeunes), du phénotype hémorragique et de l'activité physique du patient, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.	Taux de récupération moyen observé ≥12ans : 1 UI/kg entraine une augmentation de 0,8 UI/dl (intervalle : 0,4 UI/dl – 1,4 UI/dl)	Perfusion IV sur plusieurs minutes ≤ 4 ml/min	À conserver à une température <30 °C. Ne pas congeler.		3 heures à des températures ne dépassant pas 25 °C.
IDELVION[®] (FIXr à demi-vie prolongée)	< 12 ans : 35 à 50 UI / kg une fois par semaine. ≥ 12ans : 35 à 50 UI / kg une fois par semaine. - Si patients bien contrôlés par un traitement d'une dose une fois par semaine → passage envisageable à 75 UI / kg (maximum) sur un intervalle de 10 ou 14 jours (≥ 18 ans : une extension supplémentaire de l'intervalle de traitement peut être envisagée).	<12ans : 1 UI/ kg entraine une augmentation de 1UI/dl ≥12ans : 1 UI/ kg entraine une augmentation de 1,3 UI/dl	Perfusion IV sur plusieurs minutes ≤ 5 ml/min	À conserver à une température <25 °C. Ne pas congeler.		8 heures entre +2°C et +25°C

¹ D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

² Ne pas remettre au réfrigérateur après avoir été conservé à T° ambiante. Inscrire sur le conditionnement la date de début de conservation à T° ambiante

³ Dose moyenne pour les patients préalablement traités

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

Facteur IX recombinant

Nom commercial :

**ALPROLIX[®], BENEFIX[®],
IDELVION[®], RIXUBIS[®]**

OMEDIT IDF 2020

Version : 5

Création : Mars 2017
Révision : [Avril 2021](#)

	- Dans certains cas (en particulier chez les patients plus jeunes), des intervalles d'injection plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires Après un épisode hémorragique lors de la prophylaxie : maintenir traitement prophylactique (en prenant en compte que les administrations d'IDELVION pour le traitement de l'hémorragie et pour la prophylaxie doivent être espacées d'au moins 24h, voire plus longtemps si cela est jugé approprié pour le patient). <i>NB : sécurité et efficacité non établies à ce jour :</i> - chez les patients non préalablement traités, - dans l'induction de la tolérance immune.				
RIXUBIS[®]	<12ans : 40 à 80 UI de FIX/kg à intervalles de 3 à 4 jours. ≥12ans : 40 à 60 UI de FIX/kg à intervalles de 3 à 4 jours. <i>Dans certains cas, en fonction des propriétés pharmacocinétiques, de l'âge (en particulier chez les plus jeunes), du phénotype hémorragique et de l'activité physique du patient, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires</i>	<i>Taux de récupération moyen observé</i> ≥12ans : 1 UI/ kg entraîne une augmentation de 0,9 UI/dl (intervalle : 0,5 UI/dl – 1,4 UI/dl) <12ans : 1 UI/ kg entraîne une augmentation de 0,7 UI/dl (intervalle : 0,31 UI/dl – 1,0 UI/dl)	Perfusion IV sur plusieurs minutes 10 ml/min	A conserver à une température <30 °C. Ne pas congeler.	3 heures à une température ne dépassant pas 30 °C.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

Facteur IX recombinant

Nom commercial :

**ALPROLIX[®], BENEFIX[®],
IDELVION[®], RIXUBIS[®]**

OMEDIT IDF 2020

Version : 5

Création : Mars 2017
Révision : Avril 2021

MISES EN GARDES SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Précautions d'emploi	Conduite à tenir
Hypersensibilité	• Bénéfix[®]/Rixubis[®]/Idelvion[®] : contiennent des protéines de hamster. • Informez le patient des signes précoces : éruptions urticariennes, urticaire généralisée, oppression thoracique, sibilances, hypotension et anaphylaxie. • ARRÊT IMMÉDIAT si symptômes et consultation médicale. • En cas de choc → traitement symptomatique de l'état de choc. • Patients non traités précédemment : → risque maximal pendant les 1^{ères} phases de l'exposition initiale aux concentrés de FIX (en particulier chez ceux présentant des mutations génétiques à haut risque) → si réaction allergiques : rechercher la présence d'un inhibiteur
Inhibiteurs (anticorps neutralisants)	<i>A noter : au cours de l'ensemble du programme d'études cliniques, un patient (préalablement non traité) a développé un faible titre en inhibiteur du FIX associé à une hypersensibilité.</i> <i>Les patients présentant des inhibiteurs du FIX peuvent présenter un risque plus élevé d'anaphylaxie en cas d'administration ultérieure de FIX (rare chez les patients préalablement traités).</i> • Surveillance étroite de l'apparition d'inhibiteurs anti-FIX (titre de l'inhibiteur en unités Bethesda) • Rechercher la présence d'un inhibiteur chez patients présentant des réactions allergiques • Recommandé de réaliser les 1^{ères} administrations en milieu hospitalier.
Thrombo-embolie	• Surveillance clinique des premiers signes de thrombose ou de coagulopathie de consommation avec des tests biologiques appropriés lors de l'administration de ce produit à des patients atteints de maladies hépatiques, en postopératoire, à des nouveau-nés ou à risque de thrombose ou CIVD • Evaluer le rapport bénéfice/risque de survenue de ces complications.
Evénements cardiovasculaires	Augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.
Excipient à effet notoire	Alprolix[®] : moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon → Essentiellement « sans sodium » Idelvion[®] : contient jusqu'à 8,6 mg de sodium par flacon (soit 0,4 % de l'apport quotidien maximum recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte). Rixubis[®] : moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon → Essentiellement « sans sodium » Selon le poids corporel et la posologie, il se peut qu'un patient reçoive plus d'un flacon. Ceci doit être pris en considération si le patient suit un régime hyposodé.
Agglutination des globules rouges dans la tubulure ou la seringue (Bénéfix[®])	<i>Des cas d'agglutination des globules rouges dans la tubulure ou la seringue lors de l'administration de BeneFIX ont été rapportés, sans effet indésirable associé.</i> Pour minimiser la possibilité d'agglutination : • limiter le volume de sang entrant dans la tubulure et dans la seringue. • Si une agglutination de globules rouges survient dans la tubulure ou la seringue, tout le matériel (tubulure, seringue, solution de BeneFIX) doit être jeté • reprendre l'administration en utilisant un nouveau kit.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

Facteur IX recombinant

Nom commercial :

**ALPROLIX[®], BENEFIX[®],
IDELVION[®], RIXUBIS[®]**

OMEDIT IDF 2020

Version : 5

Création : Mars 2017
Révision : Avril 2021

FERTILITE - GROSSESSE et ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le [CRAT](#) (au 28/04/2021))

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Grossesse et Allaitement	NE PRESCRIRE qu'en cas de nécessité absolue Chez l'animal : aucune étude expérimentale de reproduction réalisée. Chez l'Homme : aucune expérience de l'utilisation du facteur IX lors de la grossesse et de l'allaitement disponible, l'incidence de l'hémophilie B étant rare chez la femme.	
Fertilité	Absence de donnée	

CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCES

Source [Orphanet](#) version 5.33.0 – MAJ 26/01/2020

- Libellé Orphanet**

ORPHA:177929 [Forme symptomatique d'hémophilie B de la femme porteuse](#)

ORPHA:98879 [Hémophilie B](#)

ORPHA:169799 [Hémophilie B mineure](#)

ORPHA:169796 [Hémophilie B modérée](#)

ORPHA:169793 [Hémophilie B sévère](#)

- Centres de référence d'Ile-de-France**

Ville	Centre Hospitalier	Centres de référence
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 Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation - Site constitutif Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC
MONTMORENCY	Hôpital Simone Veil	Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH
PARIS	CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC
	CHU Paris - Hôpital Robert Debré	Consultation pour le diagnostic et le traitement des hémopathies malignes et bénignes chez l'enfant et l'adolescent Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC
	CHU Paris Centre - Hôpital Cochin	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC