

Notice : Information de l'utilisateur

RIXUBIS 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
RIXUBIS 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
RIXUBIS 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
RIXUBIS 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
RIXUBIS 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Nonacog gamma (facteur IX de coagulation humain recombinant)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que RIXUBIS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser RIXUBIS
3. Comment utiliser RIXUBIS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver RIXUBIS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que RIXUBIS et dans quel cas est-il utilisé ?

RIXUBIS contient le principe actif nonacog gamma et est un produit de facteur IX de coagulation. Le facteur IX est un élément du sang humain nécessaire à la coagulation sanguine. RIXUBIS est utilisé chez les patients atteints d'hémophilie B (maladie de Christmas, trouble héréditaire de la coagulation sanguine causé par un déficit en facteur IX). Il fonctionne en se substituant au facteur IX manquant afin de permettre la coagulation du sang.

RIXUBIS est utilisé dans le traitement et la prévention des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B, dans toutes les tranches d'âge.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser RIXUBIS ?

N'utilisez jamais RIXUBIS

- si vous êtes allergique à nonacog gamma ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster

Avertissements et précautions

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec RIXUBIS. Interrompez la perfusion et contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous aux urgences si vous présentez

des signes précoces d'hypersensibilité/allergiques tels que : éruptions urticariennes, rash, oppression thoracique, respiration sifflante, faible tension artérielle ou anaphylaxie (réaction allergique sévère pouvant entraîner des difficultés de déglutition et/ou de respiration, des rougeurs ou des gonflements du visage et/ou des mains). Ces réactions devront peut-être faire l'objet de soins médicaux d'urgence. Votre médecin peut également pratiquer un test sanguin pour vérifier si vous avez développé des anticorps neutralisant l'activité de votre médicament (inhibiteurs), car les allergies peuvent être en lien avec le développement d'inhibiteurs. Les patients présentant des inhibiteurs du facteur IX peuvent courir un risque plus élevé d'anaphylaxie s'ils prennent un traitement à base de facteur IX.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si votre hémorragie ne s'interrompt pas comme prévu ou si vous devez utiliser des quantités nettement plus importantes de RIXUBIS pour contrôler une hémorragie. Votre médecin réalisera un test sanguin pour vérifier si vous avez développé des anticorps neutralisant l'activité de RIXUBIS (inhibiteurs). Le risque de développement d'inhibiteurs est maximal chez les patients qui n'ont jamais été traités auparavant à l'aide d'un traitement de substitution par le facteur IX ou en début de traitement, notamment chez les jeunes enfants.

La production de facteur IX dans l'organisme est contrôlée par le gène du facteur IX. Les patients dont le gène du facteur IX présente des mutations spécifiques telles qu'une importante délétion peuvent être plus susceptibles de développer des inhibiteurs du facteur IX et une réaction allergique au début d'un traitement par tout concentré de facteur IX. Si vous savez que vous présentez une telle mutation, votre médecin peut donc vous suivre de plus près afin de détecter les signes d'une réaction allergique.

Si vous souffrez d'une maladie cardiaque ou hépatique ou si vous avez récemment subi une intervention de chirurgie lourde, informez-en votre médecin car vous présentez un risque accru de complications de la coagulation.

Des cas de troubles rénaux (syndrome néphrotique) ont été signalés après l'administration de fortes doses de facteur IX à des patients atteints d'hémophilie B présentant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

Si possible, notez le nom du produit et son numéro de lot à chaque fois que vous utilisez RIXUBIS (p. ex. dans votre carnet) afin d'assurer la traçabilité des produits et des lots utilisés.

Autres médicaments et RIXUBIS

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Aucune interaction n'est connue entre RIXUBIS et d'autres médicaments.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'hémophilie B est très rare chez la femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

RIXUBIS n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

RIXUBIS contient du sodium

Ce médicament contient 19 mg de sodium par flacon. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

3. Comment utiliser RIXUBIS ?

Le traitement par RIXUBIS sera commencé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'hémophilie B.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Votre médecin déterminera la dose de RIXUBIS que vous devez recevoir. Cette dose et la durée du traitement dépendront de la gravité de votre déficit en facteur IX, de l'emplacement et de l'ampleur de l'hémorragie ainsi que de votre état clinique, de votre âge et de la vitesse à laquelle votre organisme consomme le facteur IX, qui devront être contrôlés régulièrement.

RIXUBIS doit être administré par perfusion intraveineuse (IV) après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni par votre médecin ou infirmier/ère. Vous pouvez (ou une autre personne peut) également administrer RIXUBIS en injection, uniquement après avoir reçu la formation adéquate.

Reconstitution et administration

- Pour la reconstitution, utiliser uniquement le solvant et le dispositif de reconstitution (BAXJECT II) fournis dans l'emballage.
- L'utilisation d'une seringue luer-lock est requise pour l'administration.
- Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, son système de protection stérile ou son emballage est endommagé ou montre des signes de détérioration.

Reconstitution

Procédez de manière aseptique

1. Si le produit est conservé au réfrigérateur, sortez les flacons de solvant et de poudre RIXUBIS du réfrigérateur et laissez-les revenir à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
2. Lavez-vous bien les mains à l'eau chaude et au savon.
3. Décapsulez les flacons de poudre et de solvant.
4. Nettoyez les bouchons à l'aide de tampons imbibés d'alcool. Placez les flacons sur une surface plane et propre.
5. Ouvrez l'emballage du dispositif BAXJECT II en détachant la protection de papier sans toucher l'intérieur (fig. a). Ne sortez pas le dispositif de l'emballage.
6. Retournez l'emballage et insérez le perforateur en plastique transparent à travers le bouchon de solvant. Tenez l'emballage par les bords et retirez l'emballage de BAXJECT II (fig. b). Ne retirez pas le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II.
7. Avec BAXJECT II fixé au flacon de solvant, retournez le système de manière à ce que le flacon de solvant se trouve au-dessus du dispositif. Enfoncez le perforateur en plastique blanc à travers le bouchon de RIXUBIS. Le vide aspirera le solvant dans le flacon de RIXUBIS (fig. c).
8. Agitez délicatement jusqu'à ce que la dissolution soit terminée. Le produit se dissout rapidement (dans les 2 minutes). Assurez-vous que la poudre RIXUBIS est entièrement dissoute, sans quoi l'intégralité de la solution reconstituée ne traversera pas le filtre du dispositif. Les médicaments reconstitués doivent être contrôlés visuellement afin de détecter d'éventuelles particules ou décolorations avant administration. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. N'utilisez pas de solution trouble ou présentant des dépôts.



Ne réfrigérez pas la préparation après reconstitution.
Utilisez immédiatement.

Administration

Procédez de manière aseptique

1. Retirez le capuchon bleu de BAXJECT II. **N'aspirez pas d'air dans la seringue.** Connectez la seringue à BAXJECT II (fig. d).
2. Retournez le système (le flacon contenant la solution reconstituée doit se trouver au-dessus). Aspirez la solution reconstituée dans la seringue en tirant lentement sur le piston (fig. e).
3. Détachez la seringue.
4. Fixez une aiguille à ailettes à la seringue. Injectez par voie intraveineuse. La solution doit être administrée lentement, à une vitesse adaptée au niveau de confort du patient, sans dépasser 10 ml par minute.

Fig. d

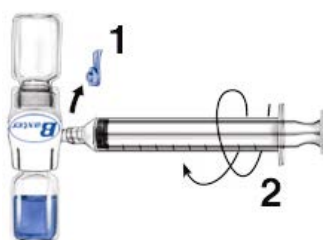
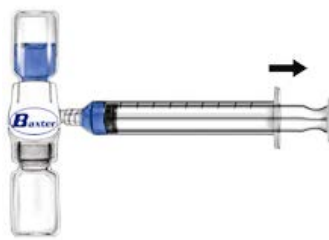


Fig. e



Si possible, notez le nom du produit et son numéro de lot à chaque fois que vous utilisez RIXUBIS (p. ex. dans votre carnet) afin d'assurer la traçabilité des produits et des lots utilisés.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Si vous avez utilisé plus de RIXUBIS que vous n'auriez dû

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Si vous avez injecté plus de RIXUBIS que la dose recommandée, informez-en votre médecin dès que possible.

Si vous oubliez d'utiliser RIXUBIS

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Effectuez la prochaine injection prévue et poursuivez selon les recommandations de votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser RIXUBIS

N'arrêtez pas d'utiliser RIXUBIS sans avoir consulté votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec RIXUBIS. Ces réactions peuvent inclure des sensations de brûlure et de picotement au site de perfusion, des frissons, des bouffées congestives, de la léthargie, une agitation, des picotements, des éruptions urticariennes, des démangeaisons et un rash, une tension artérielle basse, une fréquence cardiaque rapide, une oppression thoracique, une respiration sifflante, un gonflement de la gorge, une anaphylaxie (réaction allergique grave), des maux de tête, des nausées et des vomissements. Consultez

immédiatement votre médecin si vous observez ces symptômes. Il peut avoir besoin de traiter rapidement ces réactions (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Les effets indésirables suivants ont été observés avec RIXUBIS :

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher 1 patient sur 10)

- goût altéré
- membres douloureux.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réactions allergiques (hypersensibilité)

Des problèmes liés à une coagulation excessive (épisodes thromboemboliques) n'ont pas été observés avec ce produit, mais peuvent survenir avec tout produit à base de facteur IX. Ils peuvent inclure une crise cardiaque ou la formation de caillots sanguins dans les veines ou les poumons.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver RIXUBIS

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler.

Utilisez la solution reconstituée immédiatement.

N'utilisez pas RIXUBIS si la solution n'est pas limpide et incolore.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient RIXUBIS

- La substance active est le nonacog gamma (facteur IX de coagulation humain recombinant). Chaque flacon contient une quantité de poudre nominale de 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI, correspondant à une concentration de 50, 100, 200, 400 ou 600 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.
- Les autres composants de la poudre sont le saccharose, le mannitol, le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, la L-histidine, le polysorbate 80.

Flacon de solvant : 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée.

Qu'est ce que RIXUBIS et contenu de l'emballage extérieur

RIXUBIS est fourni sous forme de poudre et solvant pour solution injectable.

Contenu de l'emballage :

- un flacon de poudre RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI dans un flacon en verre muni d'un bouchon de caoutchouc
- un flacon de 5 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée dans un flacon en verre muni d'un bouchon de caoutchouc
- un dispositif BAXJECT II (dispositif de reconstitution sans aiguille)

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Autriche
Tél.: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fabricant

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 06/2017.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Surveillance pendant le traitement

Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux du facteur IX afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions répétées. La réponse au facteur IX varie d'un patient à l'autre et se traduit par une demi-vie et une guérison différentes. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster la dose basée sur le poids chez les patients présentant un déficit pondéral ou une surcharge pondérale. Dans le cas d'une intervention chirurgicale majeure, il est indispensable d'effectuer un suivi attentif du traitement de substitution en effectuant des analyses de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX).

Pour s'assurer que le taux d'activité plasmatique souhaité du facteur IX a été atteint, il est conseillé de le contrôler attentivement à l'aide d'un test approprié de l'activité du facteur IX et, au besoin, d'effectuer les ajustements appropriés de la posologie et de la fréquence des perfusions répétées. Lors

de l'utilisation de l'épreuve de coagulation en une étape basée sur le temps de céphaline activée (TCA) *in vitro* pour déterminer l'activité plasmatique du facteur IX, les résultats peuvent être influencés de manière significative par le type de réactif de TCA et l'étalon de référence utilisé. Il faut particulièrement en tenir compte en cas de changement du laboratoire et/ou des réactifs utilisés pour l'épreuve.

Posologie

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la gravité du déficit en facteur IX, de l'emplacement et de la gravité de l'hémorragie et de l'état clinique du patient, de son âge et des paramètres pharmacocinétiques du facteur IX, tels que sa récupération progressive et sa demi-vie.

Le nombre d'unités de facteur IX administrées est exprimé en unités internationales (UI), sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les produits à base de facteur IX. L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée sous forme de pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou en unités internationales (sur la base d'une norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur IX).

Une unité internationale (UI) d'activité du facteur IX correspond à la même quantité de facteur IX présente dans un ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose requise de facteur IX repose sur la découverte empirique du fait qu'une unité internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 0,9 UI/dl (fourchette de 0,5 à 1,4 UI/dl) ou de 0,9 % de l'activité normale chez les patients de 12 ans et plus (pour plus d'informations, voir rubrique 5.2).

La dose requise est calculée à l'aide de la formule suivante :

Patients de 12 ans et plus

$$\text{Unités requises} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{hausse désirée du facteur IX (\% ou (UI/dl))} \times \text{inverse de la récupération observée (dl/kg)}$$

Pour une récupération progressive de 0,9 UI/dl par UI/kg, la dose est calculée comme suit :

$$\text{Unités requises} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{hausse désirée du facteur IX (\% ou (UI/dl))} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours viser l'efficacité clinique dans le cas concerné.

En cas de survenue des événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur IX ne doit pas diminuer en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante. Le tableau suivant peut être utilisé comme référence pour la posologie en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie :

Degré d'hémorragie/Type de procédure chirurgicale	Taux de facteur IX requis (%) ou (UI/dl)	Fréquence des doses (heures)/Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u> Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou buccale	20 – 40	Répéter toutes les 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode hémorragique soit résolu comme indiqué par la douleur ou jusqu'à la guérison.
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 – 60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à la résolution de la douleur et de l'incapacité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.	60 – 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à ce que le pronostic vital ne soit plus menacé.
<u>Chirurgie</u> Chirurgie mineure, incluant une extraction dentaire	30 – 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à la guérison.
<u>Chirurgie majeure</u>	80 – 100 (phase pré- et postopératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à une cicatrisation adéquate, puis traitement pendant 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur IX entre 30 et 60 % (UI/dl).

Un suivi attentif du traitement par substitution est particulièrement important en cas de chirurgie majeure ou d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital.

Prophylaxie

Pour la prophylaxie à long terme visant à prévenir les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B sévère, les doses habituelles sont de 40 à 60 UI de facteur IX par kilo de poids corporel à intervalles de 3 à 4 jours pour des patients de 12 ans et plus. Dans certains cas, en fonction des propriétés pharmacocinétiques, de l'âge, du phénotype hémorragique et de l'activité physique du patient, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Perfusion continue

Ne pas administrer RIXUBIS en perfusion continue.

Population pédiatrique

Traitement à la demande :

Le calcul de la dose requise de facteur IX repose sur la découverte empirique du fait qu'une unité internationale (UI) de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 0,7 UI/dl (fourchette de 0,31 à 1,0 UI/dl) ou de 0,7 % de l'activité normale chez les patients de moins de 12 ans (pour plus d'informations, voir rubrique 5.2).

La dose requise est calculée à l'aide de la formule suivante :

Patients de moins de 12 ans :

$$\text{Unités requises} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{hausse désirée du facteur IX (\% ou (UI/dl))} \times \text{inverse de la récupération observée (dl/kg)}$$

Pour une récupération progressive de 0,7 UI/dl par UI/kg, la dose est calculée comme suit :

$$\text{Unités requises} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{hausse désirée du facteur IX (\% ou (UI/dl))} \times 1,4 \text{ dl/kg}$$

Le même tableau que pour les adultes peut être utilisé comme référence pour la posologie en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie (voir ci-dessus).

Prophylaxie :

La fourchette de doses recommandée pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans se situe entre 40 et 80 UI/kg à intervalles de 3 à 4 jours. Dans certains cas, en fonction des propriétés pharmacocinétiques, de l'âge, du phénotype hémorragique et de l'activité physique du patient, des intervalles d'administration plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.