

MENTIONS LEGALES

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient une quantité nominale de 250/500/1000/2000/3000 UI de nonacog gamma, facteur IX de coagulation humain recombinant (ADNr), correspondant à une concentration de 50/100/200/400/600 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

L'activité (UI) est déterminée à l'aide de l'épreuve de coagulation en une étape de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de RIXUBIS est d'environ 200-390 UI/mg de protéine.

Le nonacog gamma (facteur IX de coagulation recombinant) est une glycoprotéine purifiée à chaîne unique comportant 415 acides aminés. Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Excipient à effet notoire : Un flacon contient 19 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
La poudre est blanche à blanc cassé. Le solvant est limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

RIXUBIS est indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être administré sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie.

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 la 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.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

En cas d'auto-administration ou d'administration par un soignant, une formation appropriée est nécessaire.

RIXUBIS doit être administré à une vitesse permettant d'assurer le confort du patient, à un maximum de 10 ml/min.

Après la reconstitution, la solution est limpide, incolore, exempte de particules et présente un pH de 6,8 à 7,2. L'osmolalité est supérieure à 240 mosmol/kg.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

N'utiliser que des seringues luer-lock en plastique avec ce produit.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique ont été rapportées avec RIXUBIS. Le produit contient des traces de protéines de hamster. En cas de symptômes d'hypersensibilité, les patients ou leurs soignants doivent arrêter immédiatement la prise du médicament et consulter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité tels que les éruptions urticariennes, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, les sibilances, l'hypotension et l'anaphylaxie.

Le risque est maximal pendant les premières phases de l'exposition initiale aux concentrés de facteur IX chez les patients non traités précédemment (PNTP), en particulier chez ceux présentant des mutations génétiques à haut risque. Des études ont fait état d'une association entre l'apparition d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques, en particulier chez les patients présentant une

mutation génétique à haut risque. Les patients présentant des réactions allergiques doivent donc être évalués afin de détecter la présence d'un inhibiteur.

En cas de choc, un traitement médical standard du choc doit être mis en œuvre.

Inhibiteurs :

Après un traitement répété par des produits à base de facteur IX de coagulation humain (ADNr), les patients doivent être suivis afin de détecter la formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) qui doivent être quantifiés en unités Bethesda (UB) à l'aide de tests biologiques appropriés.

Des études ont fait état d'une corrélation entre la formation d'un inhibiteur du facteur IX et des réactions allergiques. Les patients présentant des réactions allergiques doivent donc être évalués afin de détecter la présence d'un inhibiteur. Il convient de noter que les patients présentant des inhibiteurs du facteur IX peuvent courir un risque plus élevé d'anaphylaxie en cas d'administration ultérieure de facteur IX.

En raison du risque de réactions allergiques avec des concentrés de facteur IX, les premières administrations de facteur IX doivent, selon le jugement du médecin traitant, être effectuées sous observation médicale dans un environnement permettant de prodiguer les soins appropriés en cas de réaction allergique.

Syndrome néphrotique :

Des cas de syndrome néphrotique ont été signalés après une tentative d'induction de tolérance immune chez des patients atteints d'hémophilie B et ayant des inhibiteurs du facteur IX.

Thrombo-embolie :

En raison du risque de complications thrombotiques, une surveillance clinique visant à détecter les premiers signes de coagulopathie de consommation et de thrombose doit être mise en place avec des tests biologiques appropriés lors de l'administration de ce produit à des patients atteints de pathologies hépatiques, à des patients en phase post-opératoire, à des nouveau-nés ou à des patients présentant un risque de phénomène thrombotique ou de CIVD. Dans chacune de ces situations, les bénéfices du traitement par RIXUBIS doivent être comparés au risque de survenue de ces complications.

Événements cardiovasculaires

L'administration d'un traitement de substitution du facteur IX peut augmenter les risques cardiovasculaires chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires.

Complications liées au cathéter

Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

Considérations liées aux excipients

Après reconstitution, ce médicament contient 0,83 mmol (19 mg) de sodium par flacon. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

Il est fortement recommandé, à chaque administration de RIXUBIS à un patient, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament afin de maintenir un lien entre le patient et le lot de médicament.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi mentionnées s'appliquent aux adultes comme aux enfants.

Personnes âgées

Les études cliniques sur RIXUBIS n'ont pas inclus de sujets âgés de 65 ans ou plus. Nous ignorons s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. Comme chez tous les patients, la sélection de la dose chez un patient âgé doit être personnalisée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction de produits de facteur IX de coagulation humain (ADNr) avec d'autres médicaments n'a été signalée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction sur l'animal n'a été menée avec le facteur IX. Étant donné la rareté de l'hémophilie B chez la femme, aucune donnée concernant l'utilisation de facteur IX pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible. Par conséquent, le facteur IX ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et l'allaitement.

Il n'existe aucune information sur les effets du facteur IX recombinant sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure angioœdème, brûlures et picotements douloureux au site de perfusion, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, maux de tête, éruptions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, sibilances) ont été observées dans de rares cas et peuvent parfois se transformer en anaphylaxie sévère (incluant un choc). Dans certains cas, ces réactions ont entraîné une anaphylaxie sévère et sont survenues de manière concomitante avec le développement d'inhibiteurs du facteur IX (voir également rubrique 4.4).

Des cas de syndrome néphrotique ont été signalés après une tentative d'induction de tolérance immune chez des patients atteints d'hémophilie B et ayant des inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.

De très rares cas de développement d'anticorps aux protéines de hamster avec des réactions d'hypersensibilité concomitantes ont été observés.

Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) au facteur IX. La formation de ces inhibiteurs se traduira par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est conseillé de contacter un centre spécialisé dans l'hémophilie.

Il existe un risque potentiel d'épisodes thromboemboliques après l'administration de facteur IX, qui est plus élevé en cas de préparations de faible pureté. L'utilisation de facteur IX de faible pureté a été associée à la survenue d'infarctus de myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. L'utilisation de facteur IX de grande pureté est rarement associée à ces réactions indésirables.

Liste tabulée des réactions indésirables

Dans les études cliniques sur RIXUBIS, 99 sujets ont été exposés au moins une fois à RIXUBIS. Au total, 5 réactions indésirables ont été observées. Le tableau ci-dessous utilise la classification de systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel).

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées suivant un ordre décroissant de gravité.

Réactions indésirables à un médicament, sur la base des essais cliniques et des signalements spontanés		
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Réactions indésirables	Fréquence par patient
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité ^{a)}	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Dysgueusie	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Extrémités douloureuses	Fréquent

a) Réaction indésirable expliquée à la rubrique suivante.

Description de certaines réactions indésirables

Hypersensibilité

Des réactions de type allergique se sont manifestées sous la forme de dyspnée, de prurit, d'urticaire généralisée et de rash.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des réactions indésirables chez l'enfant devraient être les mêmes que chez l'adulte. Nous ne disposons toutefois d'aucune donnée sur les patients non traités précédemment car seuls des patients déjà traités précédemment ont été inclus dans les études cliniques ; aucune investigation d'immunogénicité n'a donc été menée sur le développement d'inhibiteurs dans cette population à risque.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté 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.

4.9 Surdosage

Les effets de doses de RIXUBIS supérieures à celles recommandées n'ont pas été décrits.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteur IX de coagulation sanguine. Code ATC: B02BD04.

RIXUBIS contient du facteur IX de coagulation recombinant (nonacog gamma). Le facteur IX est une glycoprotéine à chaîne unique d'une masse moléculaire d'environ 68 000 daltons. Il s'agit d'un facteur de coagulation dépendant de la vitamine K qui est synthétisé par le foie. Le facteur IX est activé par le facteur XIa dans la voie de coagulation intrinsèque et par le complexe facteur VII/facteur tissulaire dans la voie extrinsèque. Le facteur IX activé, en association avec le facteur VIII activé, active à son tour le facteur X. Le facteur X activé transforme la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme ensuite le fibrinogène en fibrine et un caillot se forme.

L'hémophilie B est une anomalie héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe et due à une diminution du taux de facteur IX. Elle entraîne d'abondantes hémorragies dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanées ou consécutives à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Grâce au traitement substitutif, la concentration plasmatique de facteur IX augmente, ce qui corrige temporairement le déficit en facteur et les syndromes hémorragiques.

Efficacité et sécurité clinique :

Prophylaxie et contrôle des hémorragies chez les patients traités précédemment de 12 ans et plus :

L'efficacité de RIXUBIS a été évaluée lors de la partie ouverte et non contrôlée d'une étude combinée de phase 1/3, au cours de laquelle un total de 73 patients traités précédemment (PTP) de sexe masculin âgés de 12 à 59 ans ont reçu RIXUBIS en prophylaxie et/ou pour le traitement d'épisodes hémorragiques à la demande. Tous les sujets souffraient d'une hémophilie B sévère (taux de facteur IX <1 %) ou modérément sévère (taux de facteur IX ≤2 %). Cinquante-neuf PTP ont reçu RIXUBIS en prophylaxie. Cinquante-six de ces PTP qui ont reçu RIXUBIS pendant un minimum de 3 mois ont été inclus dans l'évaluation de l'efficacité à des fins de prophylaxie. Quatorze PTP supplémentaires ont reçu RIXUBIS pour le traitement d'épisodes hémorragiques uniquement. Des sujets de la cohorte à la demande ont nécessité un traitement pour au moins 12 épisodes hémorragiques documentés dans les 12 mois suivant l'inclusion. La durée moyenne de traitement dans la cohorte à la demande était de 3,5±1,00 mois (médiane 3,4, fourchette de 1,2 à 5,1 mois), le taux annualisé d'hémorragie (TAH) total moyen était de 33,9±17,37 avec une médiane de 27,0, et une fourchette de 12,9 à 73,1.

Le TAH médian sous prophylaxie avec RIXUBIS pour l'ensemble des hémorragies était de 2,0, pour les hémorragies spontanées de 0,0 et pour les hémorragies articulaires de 0,0. Vingt-quatre sujets (42,9 %) n'ont présenté aucune hémorragie.

Au total, 249 épisodes hémorragiques ont été traités par RIXUBIS, dont 197 étaient des hémorragies articulaires et 52 des hémorragies non articulaires (tissus mous, muscles, cavités corporelles, intracrâniennes et autres). Sur un total de 249 épisodes hémorragiques, 163 étaient modérés, 71 mineurs et 15 majeurs. Le traitement a été adapté en fonction de la sévérité, de la cause et de l'emplacement de l'hémorragie. Sur les 249 épisodes hémorragiques, la majorité (211 ; 84,7 %) a été traitée avec 1 à 2 perfusions. L'efficacité hémostatique à la résolution de l'hémorragie a été considérée comme excellente ou bonne dans 96 % de tous les épisodes hémorragiques traités.

Prophylaxie et contrôle de l'hémorragie chez des PTP de moins de 12 ans :

L'efficacité de RIXUBIS a été évaluée lors d'une étude combinée de phase 2/3, au cours de laquelle un total de 23 PTP de sexe masculin entre 1,8 et 11,8 ans (âge médian 7,10 ans) dont 11 patients < 6 ans ont reçu RIXUBIS pour la prophylaxie et le contrôle des épisodes hémorragiques. Tous les sujets étaient atteints d'hémophilie sévère (taux de facteur IX <1 %) ou modérément sévère (taux de facteur IX ≤2 %). Les 23 sujets ont tous reçu un traitement prophylactique avec RIXUBIS pendant un minimum de 3 mois et ont été inclus dans l'évaluation d'efficacité pour la prophylaxie.

Le TAH médian était de 2,0, pour les hémorragies spontanées de 0,0 et pour les hémorragies articulaires de 0,0.

Neuf sujets (39,1 %) n'ont présenté aucune hémorragie.

Au total, 26 épisodes hémorragiques ont été traités avec RIXUBIS, dont 23 étaient dus à des lésions, 2 spontanés et un d'origine inconnue. Dix-neuf hémorragies étaient non articulaires (tissus mous, muscles, cavités corporelles, intracrâniennes et autres) et 7 étaient des hémorragies articulaires, dont une dans une articulation cible. Sur les 26 épisodes hémorragiques, 15 étaient mineurs, 9 modérés et 2 majeurs. Le traitement a été adapté en fonction de la sévérité, de la cause et de l'emplacement de l'hémorragie. La majorité (23 ; 88,5 %) a été traitée avec 1 à 2 perfusions. L'efficacité hémostatique à la résolution de l'hémorragie a été considérée comme excellente ou bonne dans 96,2 % de tous les épisodes hémorragiques traités.

Prise en charge peropératoire :

La sécurité et l'efficacité dans un contexte peropératoire ont été évaluées lors d'une étude de phase 3 prospective, ouverte, non contrôlée, multicentrique portant sur des PTP de sexe masculin atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sous RIXUBIS. L'analyse d'efficacité per protocole englobe 37 interventions pratiquées sur 27 patients âgés de 17 à 57 ans (interventions chirurgicales majeures ou mineures, interventions dentaires ou autres procédures invasives). Vingt interventions étaient majeures, dont 13 orthopédiques et 3 dentaires. Dix-sept interventions, dont 10 extractions dentaires, ont été considérées comme mineures. Les patients subissant une

intervention majeure devaient faire l'objet d'une évaluation pharmacocinétique (PK). Tous les patients ont reçu une dose calculée sur la base de leur récupération progressive la plus récente. La dose de charge initiale recommandée de RIXUBIS était destinée à maintenir le taux d'activité du facteur IX entre 80 et 100 % pendant les interventions majeures et entre 30 et 60 % pendant les interventions mineures. RIXUBIS a été perfusé en bolus.

L'hémostase a été maintenue pendant toute la durée de l'étude.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec RIXUBIS chez les patients non traités précédemment dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies en cas d'hémophilie B (voir la rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Patients traités précédemment de 12 ans et plus :

Une étude pharmacocinétique croisée randomisée, en aveugle, contrôlée portant sur RIXUBIS et un comparateur a été menée chez des sujets de sexe masculin sans hémorragie (≥ 15 ans) dans le cadre de l'étude pivot combinée de phase 1/3. Les sujets ont reçu l'un des produits en perfusion intraveineuse unique. Les doses moyenne (\pm ET) et médiane de RIXUBIS dans l'ensemble d'analyse per protocole (n=25) étaient de $74,69 \pm 2,37$ et de 74,25 UI/kg, respectivement, avec une fourchette entre 71,27 et 79,38 UI/kg. Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés sur la base de mesures de l'activité du facteur IX dans des échantillons de sang prélevés jusqu'à 72 heures après chaque perfusion.

L'évaluation pharmacocinétique a été répétée pour RIXUBIS dans une étude ouverte non contrôlée avec RIXUBIS chez des sujets de sexe masculin qui ont participé à l'étude PK croisée initiale et ont reçu une prophylaxie avec RIXUBIS pendant 26 ± 1 semaines (moyenne \pm ET) et accumulé au moins 30 jours d'exposition (JE) à RIXUBIS. La fourchette de doses de RIXUBIS dans l'étude pharmacocinétique en administration répétée était de 64,48 à 79,18 UI/kg (n=23).

Les paramètres pharmacocinétiques des sujets évaluable (analyse per protocole) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Paramètre	RIXUBIS Étude croisée initiale (N=25)	RIXUBIS Évaluation répétée (N=23)
ASC _{0-72 h} (UI.h/dl) ^a Moyenne \pm ET Médiane (fourchette)	1067,81 \pm 238,42 1 108,35 (696,07-1 571,16)	1 156,15 \pm 259,44 1 170,26 (753,85-1 626,81)
Récupération progressive à C _{max} (UI/dl:UI/kg) ^b Moyenne \pm ET Médiane (fourchette)	0,87 \pm 0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95 \pm 0,25 0,93 (0,52-1,38)
Demi-vie (h) Moyenne \pm ET Médiane (fourchette)	26,70 \pm 9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36 \pm 6,86 24,59 (16,24-42,20)
C _{max} (UI/dl) Moyenne \pm ET Médiane (fourchette)	66,22 \pm 15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75 \pm 19,73 72,40 (38,50-106,30)
Temps de séjour moyen (h) Moyenne \pm ET Médiane (fourchette)	30,82 \pm 7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88 \pm 4,16 29,04 (21,32-37,52)

Paramètre	RIXUBIS Étude croisée initiale (N=25)	RIXUBIS Évaluation répétée (N=23)
V _{ss} ^c (dl/kg) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Clairance (dl/(kg.h)) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

^a Aire sous la courbe concentration plasmatique-temps de l'heure 0 à 72 heures après la perfusion.

^b Calculé selon la formule (C_{max} de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où C_{max} est la mesure maximale de facteur IX après la perfusion.

^c Volume de distribution à l'état d'équilibre.

La récupération progressive 30 minutes après la perfusion a été déterminée chez tous les sujets dans l'étude combinée de phase 1/3 au jour d'exposition 1, lors des visites des semaines 5, 13 et 26, et au terme de l'étude ou à son interruption, si elle ne coïncidait pas avec la visite de la semaine 26. Les données démontrent que la récupération progressive est uniforme au fil du temps (voir tableau ci-dessous).

	Jour d'exposition 1 (N=73)	Semaine 5 (N=71)	Semaine 13 (N=68)	Semaine 26 (N=55)	Au terme/ À l'interrupti on de l'étude^b (N=23)
Récupération progressive 30 min après la perfusion (UI/dl : UI/kg) ^a Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	0,79±0,20 0,78 (0,26-1,35)	0,83±0,21 0,79 (0,46-1,48)	0,85±0,25 0,83 (0,14-1,47)	0,89±0,12 0,88 (0,52-1,29)	0,87±0,20 0,89 (0,52-1,32)

^a Calculé selon la formule (C_{30min} de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où C_{30min} est la mesure de facteur IX 30 minutes après la perfusion.

^b Si elle ne coïncide pas avec la visite de la semaine 26.

Population pédiatrique (patients traités précédemment de moins de 12 ans)

Les 23 sujets de sexe masculin ont tous subi une évaluation pharmacocinétique initiale de RIXUBIS en l'absence d'hémorragie dans le cadre de l'étude pédiatrique combinée de phase 2/3. Les sujets ont été randomisés en deux groupes aux séquences de prélèvement sanguin différentes afin d'éviter les prélèvements sanguins fréquents chez un même sujet. Les doses moyenne (± ET) et médiane de RIXUBIS dans l'ensemble d'analyse complet (n=23) étaient de 75,50±3,016 et de 75,25 UI/kg, respectivement, avec une fourchette entre 70,0 et 83,6 UI/kg. Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés sur la base de mesures de l'activité du facteur IX dans des échantillons de sang prélevés jusqu'à 72 heures après la perfusion.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ensemble des sujets (ensemble d'analyse complet) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Paramètre	< 6 ans (N=11)	6 - < 12 ans (N=12)	Tous (N=23)
ASC _{inf} (UI.h/dl) ^a Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	723,7 ± 119,00 717,2 (488-947)	886,0 ± 133,66 863,7 (730-1 138)	808,4 ± 149,14 802,9 (488-1 138)
Demi-vie (h) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	27,67 ± 2,66 27,28 (24,0-32,2)	23,15 ± 1,58 22,65 (21,8-27,4)	25,31 ± 3,13 24,48 (21,8-32,2)

Paramètre	< 6 ans (N=11)	6 - < 12 ans (N=12)	Tous (N=23)
Temps de séjour moyen (h) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	30,62 ± 3,27 30,08 (26,2-36,2)	25,31 ± 1,83 24,74 (23,7-30,3)	27,85 ± 3,73 26,77 (23,7-36,2)
V _{ss} ^b (dl/kg) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	3,22 ± 0,52 3,16 (2,65-4,42)	2,21 ± 0,32 2,185 (1,70-2,70)	2,7 ± 0,67 2,69 (1,70-4,42)
Clairance (dl/(kg.h)) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	0,1058 ± 0,01650 0,1050 (0,081-0,144)	0,0874 ± 0,01213 0,0863 (0,069-0,108)	0,0962 ± 0,01689 0,0935 (0,069-0,144)

^a Aire sous la courbe concentration plasmatique-temps de l'heure 0 à l'infini.

^b Volume de distribution à l'état d'équilibre.

La récupération progressive 30 minutes après la perfusion a été déterminée chez tous les sujets dans l'étude combinée de phase 2/3 lors de l'évaluation pharmacocinétique initiale (jour d'exposition 1), lors des visites des semaines 5, 13 et 26, et au terme de l'étude ou à son interruption, si elle ne coïncidait pas avec la visite de la semaine 26. Les données démontrent que la récupération progressive est uniforme au fil du temps dans toutes les tranches d'âge pédiatriques. Voir tableaux ci-dessous.

Récupération progressive de RIXUBIS 30 minutes après la perfusion, dans les deux tranches d'âge pédiatriques :

Récupération progressive 30 min après la perfusion	PK (JE 1) Tous (N=22)	Semaine 5 Tous (N=23)	Semaine 13 Tous (N=21)	Semaine 26 Tous (N=21)
(UI/dl : UI/kg) ^a Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	0,67 ± 0,16 0,69 (0,31 - 1,00)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,48 - 0,92)	0,71 ± 0,13 0,66 (0,51-1,00)	0,72 ± 0,15 0,734 (0,51-1,01)

^a Calculé selon la formule (C_{30min} de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où C_{30min} est la mesure de facteur IX 30 minutes après la perfusion.

Récupération progressive de RIXUBIS 30 minutes après la perfusion, patients pédiatriques < 6 ans :

Récupération progressive 30 min après la perfusion	PK (JE 1) Tous (N=10)	Semaine 5 Tous (N=11)	Semaine 13 Tous (N=10)	Semaine 26 Tous (N=10)
(UI/dl : UI/kg) ^a Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	0,59 ± 0,13 0,59 (0,31-0,75)	0,63 ± 0,10 0,6 (0,49-0,80)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,51-0,84)	0,65 ± 0,13 0,61 (0,51-0,84)

^a Calculé selon la formule (C_{30min} de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où C_{30min} est la mesure de facteur IX 30 minutes après la perfusion.

Récupération progressive de RIXUBIS 30 minutes après la perfusion, patients pédiatriques de 6 à < 12 ans :

Récupération progressive 30 min après la perfusion	PK (JE 1) Tous (N=12)	Semaine 5 Tous (N=12)	Semaine 13 Tous (N=11)	Semaine 26 Tous (N=11)
(UI/dl : UI/kg) ^a Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	0,73 ± 0,16 0,71 (0,51-1,00)	0,73 ± 0,13 0,70 (0,48-0,92)	0,73 ± 0,14 0,70 (0,54-1,00)	0,8 ± 0,14 0,78 (0,56-1,01)

^a Calculé selon la formule (C_{30min} de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où C_{30min} est la mesure de facteur IX 30 minutes après la perfusion.

5.3 Données de sécurité préclinique

RIXUBIS n'a pas montré de risque thrombogène à une dose de 750 UI/kg dans un modèle de stase chez le lapin (test de Wessler).

RIXUBIS n'a entraîné aucun effet indésirable cardiovasculaire, respiratoire ou clinique jusqu'à la dose de 450 UI/kg chez le singe cynomolgus.

Aucune investigation n'a été menée chez l'animal concernant la carcinogénicité, les troubles de la fertilité et le développement fœtal.

RIXUBIS a été bien toléré lors d'études de toxicité en dose unique et en administration répétée chez la souris, le rat et le singe cynomolgus à des doses maximales de 7 500 UI/kg (dose unique) et de 750 UI/kg (administration répétée).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste complète des excipients

Poudre :

Saccharose

Mannitol

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium

L-histidine

Polysorbate 80

Solvant :

Eau pour préparations injectables stérilisée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

N'utiliser que des seringues luer-lock en plastique avec ce produit. Une dose incorrecte peut être due à une adsorption du facteur IX de coagulation humain par les surfaces internes de certains équipements de perfusion.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique après ouverture de l'emballage a été démontrée pendant 3 heures à une température ne dépassant pas 30 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution n'exclue tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur sera responsable de la durée et des conditions de conservation. Ne pas mettre au réfrigérateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation

Un emballage contient un flacon de poudre (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) et d'une capsule amovible, un flacon contenant 5 ml de solvant (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et d'une capsule amovible et un dispositif de reconstitution sans aiguille (BAXJECT II).

Présentation de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

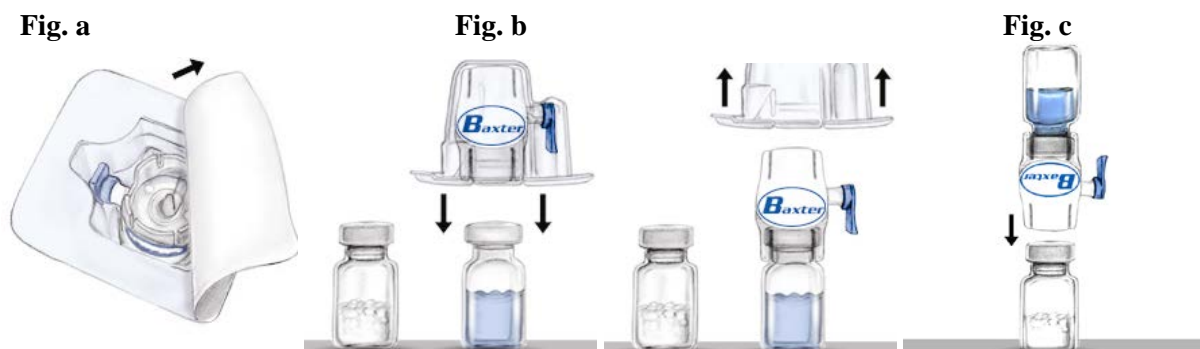
RIXUBIS doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni.

- 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 solutions troubles 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

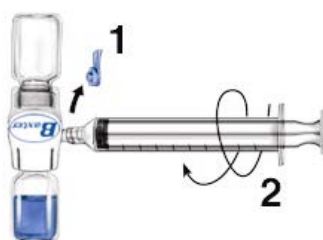
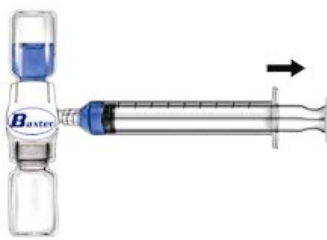


Fig. e



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 médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne, AUTRICHE

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

RIXUBIS 250 UI : EU/1/14/970/001 – CIP : 34009 550 039 6 0
RIXUBIS 500 UI : EU/1/14/970/002 – CIP : 34009 550 039 8 4
RIXUBIS 1000 : UI EU/1/14/970/003 – CIP : 34009 550 039 9 1
RIXUBIS 2000 UI : EU/1/14/970/004 – CIP : 34009 550 040 0 4
RIXUBIS 3000 UI : EU/1/14/970/005 – CIP : 34009 550 040 1 1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 décembre 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1^{er} août 2017

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois.

La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

Agréés aux collectivités et inscrits sur la liste de rétrocession et des coûteurs.

Prix (HT) :

RIXUBIS 250 UI: 162 €

RIXUBIS 500 UI: 324 €

RIXUBIS 1000 UI: 648 €

RIXUBIS 2000 UI: 1296 €

RIXUBIS 3000 UI: 1944 €

Exploitant

SHIRE France
112 avenue Kléber
75116 Paris, FRANCE

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale.

Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr.

Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE France. Ces données seront utilisées par SHIRE France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, SHIRE mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au Pharmacien Responsable, SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE France en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique.

RIXUBIS – ML010817 – EXA/FR//0176