

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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 rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIXUBIS 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient une quantité nominale de 250 UI de nonacog gamma, facteur IX de coagulation humain recombinant (ADNr), correspondant à une concentration de 50 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(s) 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.

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.

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.

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.

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 m osmol/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 sibillances, 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 thrombotique 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 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 doivent être 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 - voir Annexe V.

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 \leq 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 \pm 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 \pm 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 95,4 % 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 \leq 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 en cours portant sur des PTP de sexe masculin atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sous RIXUBIS. L'analyse d'efficacité per protocole englobe 13 interventions pratiquées sur 13 patients âgés de 19 à 54 ans (interventions chirurgicales majeures ou mineures, interventions dentaires ou autres procédures invasives). Dix interventions étaient majeures, dont 6 orthopédiques et 1 dentaire. Trois interventions, dont 2 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 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)

Paramètre	RIXUBIS Étude croisée initiale (N=25)	RIXUBIS Évaluation répétée (N=23)
C _{max} (UI/dl) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Temps de séjour moyen (h) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
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)
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	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Moyenne ± ET	0,71 (0,51-1,00)	0,70 (0,48-0,92)	0,70 (0,54-1,00)	0,78 (0,56-1,01)
Médiane (fourchette)				

^a Calculé selon la formule ($C_{30\text{min}}$ de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où $C_{30\text{min}}$ 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 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

2 ans.

Avant l'ouverture, le produit peut être sorti du réfrigérateur, pendant une période unique de 6 mois maximum à une température ne dépassant pas 30 °C. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il doit être utilisé ou jeté.

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 (entre 2 °C et 8 °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.

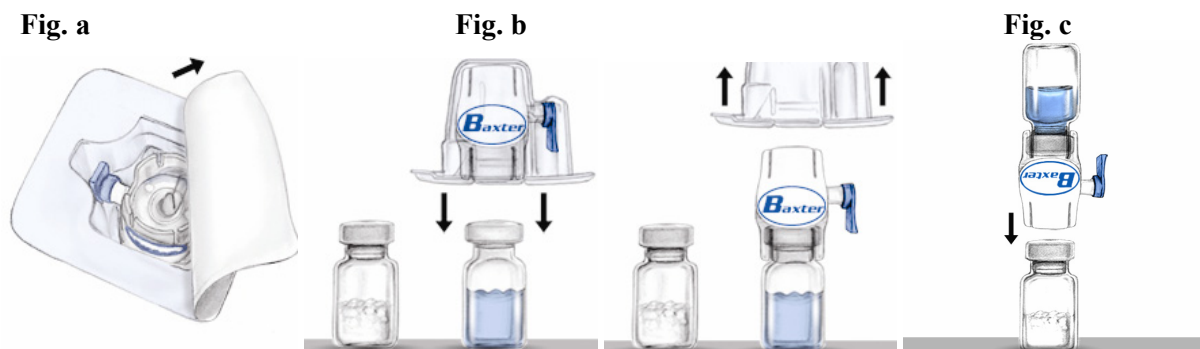
- Pour la reconstitution, utiliser uniquement le solvant et le dispositif de reconstitution (BAXJECT II) fournis dans l'emballage.
- L'utilisation d'une seringue luer-lock est requise pour l'administration.
- Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, son système de protection stérile ou son emballage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

Reconstitution

Procédez de manière aseptique

1. Si le produit est toujours 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 25 °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.

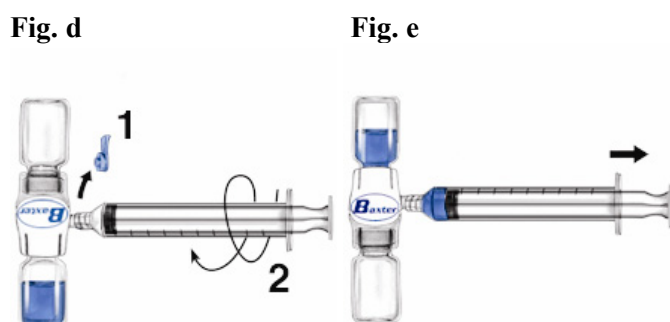


Ne réfrigérez pas la préparation après reconstitution.
Utilisez immédiatement.

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.



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

Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/970/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ 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 rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIXUBIS 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient une quantité nominale de 500 UI de nonacog gamma, facteur IX de coagulation humain recombinant (ADNr), correspondant à une concentration de 100 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(s) 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.

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.

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.

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.

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 m osmol/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 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 humaine (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 immunitaire 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 thrombotique 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 humaine (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 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 doivent être 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 - voir Annexe V.

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 95,4 % 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 en cours portant sur des PTP de sexe masculin atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sous RIXUBIS. L'analyse d'efficacité per protocole englobe 13 interventions pratiquées sur 13 patients âgés de 19 à 54 ans (interventions chirurgicales majeures ou mineures, interventions dentaires ou autres procédures invasives). Dix interventions étaient majeures, dont 6 orthopédiques et 1 dentaire. Trois interventions, dont 2 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 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)

Paramètre	RIXUBIS Étude croisée initiale (N=25)	RIXUBIS Évaluation répétée (N=23)
C _{max} (UI/dl) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Temps de séjour moyen (h) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
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'interruption 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)
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	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Moyenne ± ET	0,71 (0,51-1,00)	0,70 (0,48-0,92)	0,70 (0,54-1,00)	0,78 (0,56-1,01)
Médiane (fourchette)				

^a Calculé selon la formule ($C_{30\text{min}}$ de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où $C_{30\text{min}}$ 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 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

2 ans.

Avant l'ouverture, le produit peut être sorti du réfrigérateur, pendant une période unique de 6 mois maximum à une température ne dépassant pas 30 °C. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il doit être utilisé ou jeté.

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 (entre 2 °C et 8 °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.

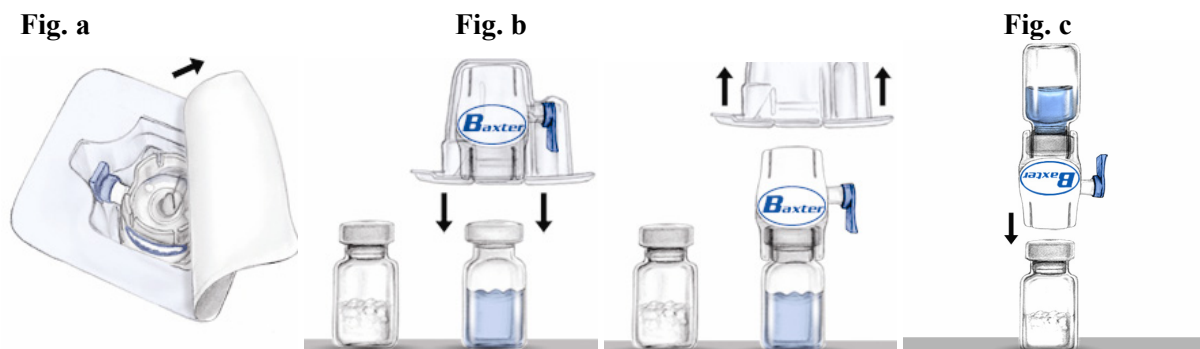
- Pour la reconstitution, utiliser uniquement le solvant et le dispositif de reconstitution (BAXJECT II) fournis dans l'emballage.
- L'utilisation d'une seringue luer-lock est requise pour l'administration.
- Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, son système de protection stérile ou son emballage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

Reconstitution

Procédez de manière aseptique

1. Si le produit est toujours 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 25 °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.

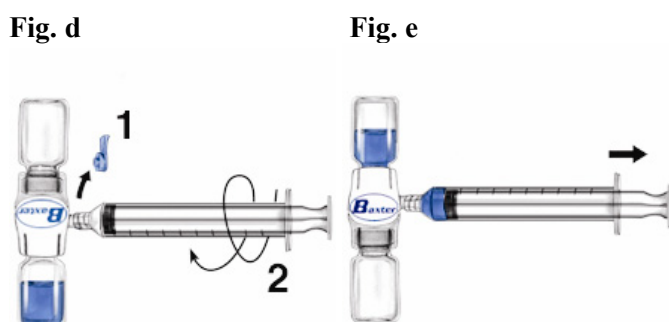


Ne réfrigérez pas la préparation après reconstitution.
Utilisez immédiatement.

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.



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

Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/970/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ 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 rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIXUBIS 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient une quantité nominale de 1000 UI de nonacog gamma, facteur IX de coagulation humaine recombinant (ADNr), correspondant à une concentration de 200 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(s) 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.

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.

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.

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.

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 m osmol/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 thrombotique 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 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 doivent être 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 - voir Annexe V.

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 95,4 % 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 en cours portant sur des PTP de sexe masculin atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sous RIXUBIS. L'analyse d'efficacité per protocole englobe 13 interventions pratiquées sur 13 patients âgés de 19 à 54 ans (interventions chirurgicales majeures ou mineures, interventions dentaires ou autres procédures invasives). Dix interventions étaient majeures, dont 6 orthopédiques et 1 dentaire. Trois interventions, dont 2 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 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)

Paramètre	RIXUBIS Étude croisée initiale (N=25)	RIXUBIS Évaluation répétée (N=23)
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)
V_{ss}^c (dl/kg) Moyenne \pm ET Médiane (fourchette)	2,02 \pm 0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79 \pm 0,45 1,74 (1,12-2,72)
Clairance (dl/(kg.h)) Moyenne \pm ET Médiane (fourchette)	0,0644 \pm 0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602 \pm 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'interruption de l'étude^b (N=23)
Récupération progressive 30 min après la perfusion (UI/dl : UI/kg) ^a Moyenne \pm ET Médiane (fourchette)	0,79 \pm 0,20 0,78 (0,26-1,35)	0,83 \pm 0,21 0,79 (0,46-1,48)	0,85 \pm 0,25 0,83 (0,14-1,47)	0,89 \pm 0,12 0,88 (0,52-1,29)	0,87 \pm 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 (\pm ET) et médiane de RIXUBIS dans l'ensemble d'analyse complet (n=23) étaient de 75,50 \pm 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)
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	0,73 ±0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Moyenne ±ET	0,71 (0,51-1,00)	0,70 (0,48-0,92)	0,70 (0,54-1,00)	0,78 (0,56-1,01)
Médiane (fourchette)				

^a Calculé selon la formule ($C_{30\text{min}}$ de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où $C_{30\text{min}}$ 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 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

2 ans.

Avant l'ouverture, le produit peut être sorti du réfrigérateur, pendant une période unique de 6 mois maximum à une température ne dépassant pas 30 °C. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il doit être utilisé ou jeté.

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 (entre 2 °C et 8 °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.

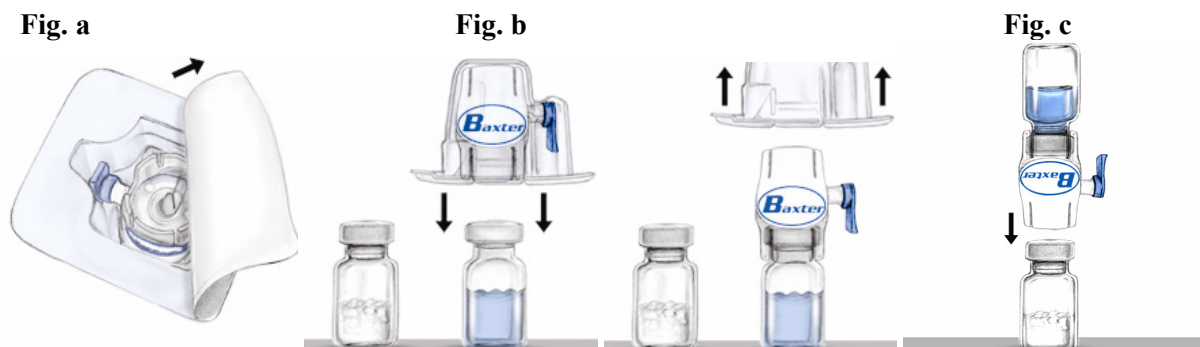
- Pour la reconstitution, utiliser uniquement le solvant et le dispositif de reconstitution (BAXJECT II) fournis dans l'emballage.
- L'utilisation d'une seringue luer-lock est requise pour l'administration.
- Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, son système de protection stérile ou son emballage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

Reconstitution

Procédez de manière aseptique

1. Si le produit est toujours 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 25 °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.

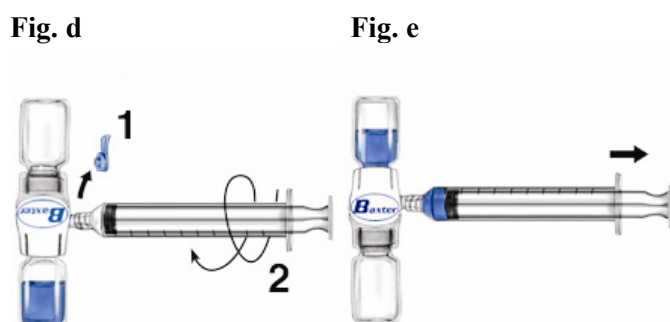


Ne réfrigérez pas la préparation après reconstitution.
Utilisez immédiatement.

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.



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

Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/970/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ 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 rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIXUBIS 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient une quantité nominale de 2000 UI de nonacog gamma, facteur IX de coagulation humain recombinant (ADNr), correspondant à une concentration de 400 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(s) 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.

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.

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.

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.

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 m osmol/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 thrombotique 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 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 doivent être 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 - voir Annexe V.

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 95,4 % 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 en cours portant sur des PTP de sexe masculin atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sous RIXUBIS. L'analyse d'efficacité per protocole englobe 13 interventions pratiquées sur 13 patients âgés de 19 à 54 ans (interventions chirurgicales majeures ou mineures, interventions dentaires ou autres procédures invasives). Dix interventions étaient majeures, dont 6 orthopédiques et 1 dentaire. Trois interventions, dont 2 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 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 \pm 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 évaluables (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)

Paramètre	RIXUBIS Étude croisée initiale (N=25)	RIXUBIS Évaluation répétée (N=23)
C _{max} (UI/dl) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Temps de séjour moyen (h) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
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)
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	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Moyenne ± ET	0,71 (0,51-1,00)	0,70 (0,48-0,92)	0,70 (0,54-1,00)	0,78 (0,56-1,01)
Médiane (fourchette)				

^a Calculé selon la formule ($C_{30\text{min}}$ de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où $C_{30\text{min}}$ 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 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

2 ans.

Avant l'ouverture, le produit peut être sorti du réfrigérateur, pendant une période unique de 6 mois maximum à une température ne dépassant pas 30 °C. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il doit être utilisé ou jeté.

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 (entre 2 °C et 8 °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.

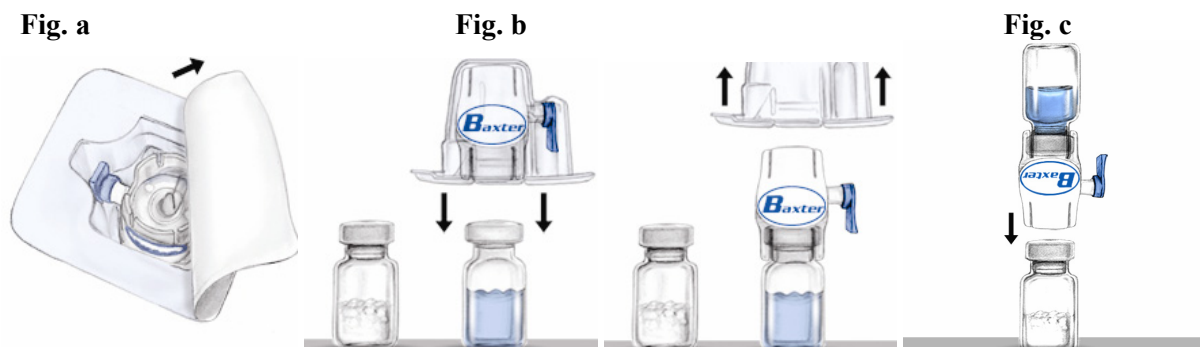
- Pour la reconstitution, utiliser uniquement le solvant et le dispositif de reconstitution (BAXJECT II) fournis dans l'emballage.
- L'utilisation d'une seringue luer-lock est requise pour l'administration.
- Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, son système de protection stérile ou son emballage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

Reconstitution

Procédez de manière aseptique

1. Si le produit est toujours 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 25 °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.

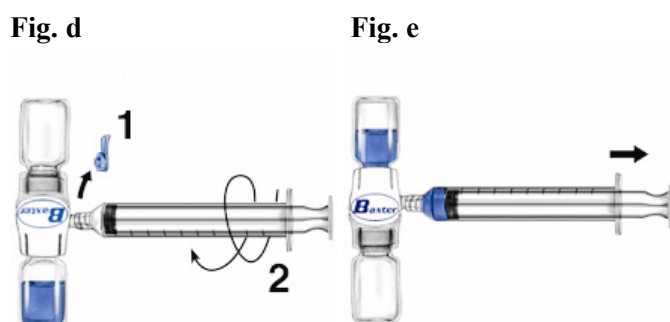


Ne réfrigérez pas la préparation après reconstitution.
Utilisez immédiatement.

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.



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

Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/970/004

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ 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 rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIXUBIS 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient une quantité nominale de 3000 UI de nonacog gamma, facteur IX de coagulation humain recombinant (ADNr), correspondant à une concentration de 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(s) 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.

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.

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.

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.

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 m osmol/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 thrombotique 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 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 doivent être 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 - voir Annexe V.

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 95,4 % 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 en cours portant sur des PTP de sexe masculin atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sous RIXUBIS. L'analyse d'efficacité per protocole englobe 13 interventions pratiquées sur 13 patients âgés de 19 à 54 ans (interventions chirurgicales majeures ou mineures, interventions dentaires ou autres procédures invasives). Dix interventions étaient majeures, dont 6 orthopédiques et 1 dentaire. Trois interventions, dont 2 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 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 \pm 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)

Paramètre	RIXUBIS Étude croisée initiale (N=25)	RIXUBIS Évaluation répétée (N=23)
C _{max} (UI/dl) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Temps de séjour moyen (h) Moyenne ±ET Médiane (fourchette)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
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'interruption 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)
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	0,73 ±0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Moyenne ±ET	0,71 (0,51-1,00)	0,70 (0,48-0,92)	0,70 (0,54-1,00)	0,78 (0,56-1,01)
Médiane (fourchette)				

^a Calculé selon la formule ($C_{30\text{min}}$ de facteur IX à l'inclusion) divisée par la dose en UI/kg, où $C_{30\text{min}}$ 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 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

2 ans.

Avant l'ouverture, le produit peut être sorti du réfrigérateur, pendant une période unique de 6 mois maximum à une température ne dépassant pas 30 °C. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il doit être utilisé ou jeté.

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 (entre 2 °C et 8 °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.

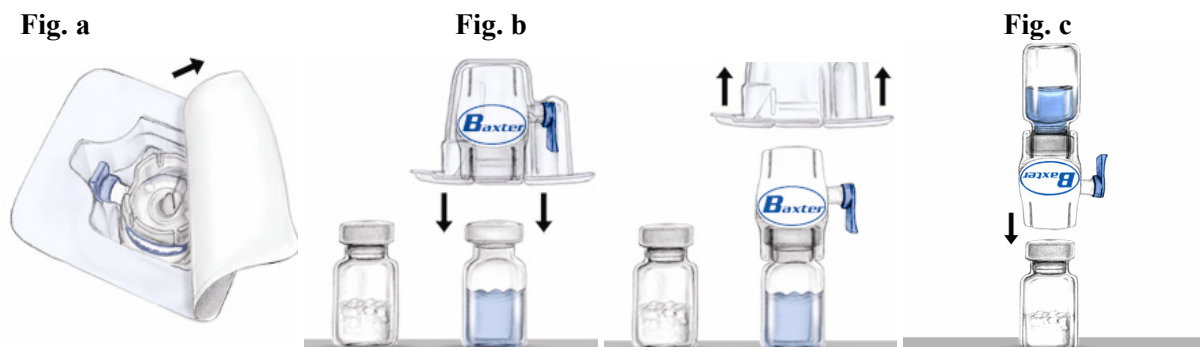
- Pour la reconstitution, utiliser uniquement le solvant et le dispositif de reconstitution (BAXJECT II) fournis dans l'emballage.
- L'utilisation d'une seringue luer-lock est requise pour l'administration.
- Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II, son système de protection stérile ou son emballage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

Reconstitution

Procédez de manière aseptique

1. Si le produit est toujours 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 25 °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.

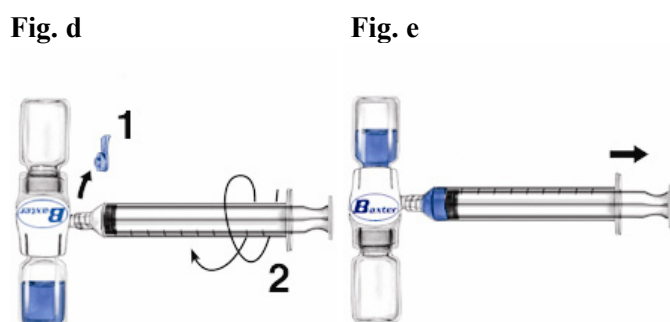


Ne réfrigérez pas la préparation après reconstitution.
Utilisez immédiatement.

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.



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

Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/970/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Baxter AG
Uferstrasse 15
A-2304 Orth an der Donau
Autriche

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIXUBIS 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Nonacog gamma (facteur IX de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 250 UI de nonacog gamma, approx. 50 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : sodium (de chlorure de sodium)
Excipients : saccharose, chlorure de calcium, histidine, mannitol, polysorbate 80.

Solvant : eau pour préparations injectables stérilisée

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant, 1 dispositif BAXJECT II

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse, à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Fin de la période de stockage à température ambiante de 6 mois :

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS
NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS
S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Baxter Innovations GmbH
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/970/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RIXUBIS 250

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RIXUBIS 250 UI, poudre pour solution injectable
Nonacog gamma
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Injection à usage unique.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 UI

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIXUBIS 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Nonacog gamma (facteur IX de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 500 UI de nonacog gamma, approx. 100 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : sodium (de chlorure de sodium)
Excipients : saccharose, chlorure de calcium, histidine, mannitol, polysorbate 80.

Solvant : eau pour préparations injectables stérilisée

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant, 1 dispositif BAXJECT II

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse, à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Fin de la période de stockage à température ambiante de 6 mois :

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS
NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS
S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Baxter Innovations GmbH
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/970/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RIXUBIS 500

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RIXUBIS 500 UI, poudre pour solution injectable
Nonacog gamma
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Injection à usage unique.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 UI

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIXUBIS 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Nonacog gamma (facteur IX de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 1000 UI de nonacog gamma, approx. 200 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : sodium (de chlorure de sodium)
Excipients : saccharose, chlorure de calcium, histidine, mannitol, polysorbate 80.

Solvant : eau pour préparations injectables stérilisée

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant, 1 dispositif BAXJECT II

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse, à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Fin de la période de stockage à température ambiante de 6 mois :

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS
NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS
S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Baxter Innovations GmbH
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/970/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RIXUBIS 1000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RIXUBIS 1000 UI, poudre pour solution injectable
Nonacog gamma
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Injection à usage unique.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1000 UI

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIXUBIS 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Nonacog gamma (facteur IX de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 2000 UI de nonacog gamma, approx. 400 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : sodium (de chlorure de sodium)
Excipients : saccharose, chlorure de calcium, histidine, mannitol, polysorbate 80.

Solvant : eau pour préparations injectables stérilisée

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant, 1 dispositif BAXJECT II

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse, à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Fin de la période de stockage à température ambiante de 6 mois :

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS
NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS
S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Baxter Innovations GmbH
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/970/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RIXUBIS 2000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RIXUBIS 2000 UI, poudre pour solution injectable
Nonacog gamma
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Injection à usage unique.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2000 UI

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RIXUBIS 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Nonacog gamma (facteur IX de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 flacon : 3000 UI de nonacog gamma, approx. 600 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : sodium (de chlorure de sodium)
Excipients : saccharose, chlorure de calcium, histidine, mannitol, polysorbate 80.

Solvant : eau pour préparations injectables stérilisée

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant, 1 dispositif BAXJECT II

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse, à usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.

Fin de la période de stockage à température ambiante de 6 mois :

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS
NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS
S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

Baxter Innovations GmbH
A-1221 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/970/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

RIXUBIS 3000

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

RIXUBIS 3000 UI, poudre pour solution injectable
Nonacog gamma
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Injection à usage unique.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3000 UI

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables stérilisée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

RIXUBIS 250 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 toujours 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 25 °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

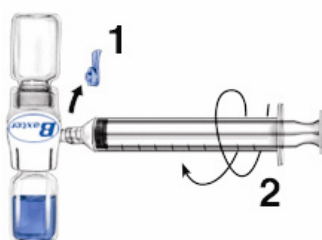
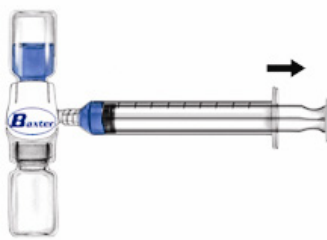


Fig. e



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 décrit en Annexe V**. 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 au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
Ne pas congeler.

Avant l'ouverture, le médicament peut être sorti du réfrigérateur, pendant une période unique de 6 mois maximum à une température ne dépassant pas 30 °C. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il doit être utilisé ou jeté.

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), 250 UI, correspondant à une concentration de 50 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 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

Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne

Fabricant

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Lietuva
UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България
ТП Бакстер АД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg
Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Česká republika
Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Magyarország
Baxter Hungary Kft
Tel.: +361 202 19 80

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 (0)1 71120 0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica Lda
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/YYYY.

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:

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.

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.

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.

Notice : Information de l'utilisateur

RIXUBIS 500 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 toujours 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 25 °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

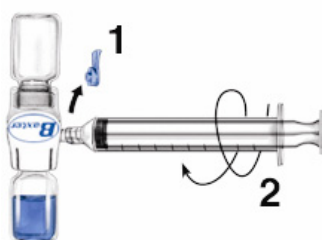
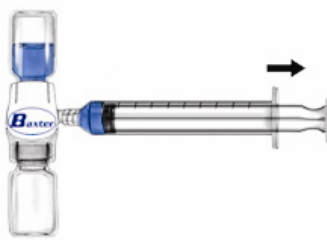


Fig. e



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 décrit en Annexe V](#). 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 au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Ne pas congeler.

Avant l'ouverture, le médicament peut être sorti du réfrigérateur, pendant une période unique de 6 mois maximum à une température ne dépassant pas 30 °C. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il doit être utilisé ou jeté.

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), 500 UI, correspondant à une concentration de 100 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 500 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

Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne

Fabricant

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Lietuva
UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България
ТП Бакстер АД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg
Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Česká republika
Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Magyarország
Baxter Hungary Kft
Tel.: +361 202 19 80

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 (0)1 71120 0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica Lda
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/YYYY.

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:

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.

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.

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.

Notice : Information de l'utilisateur

RIXUBIS 1000 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 toujours 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 25 °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

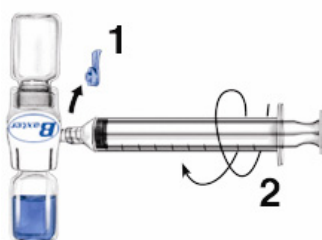
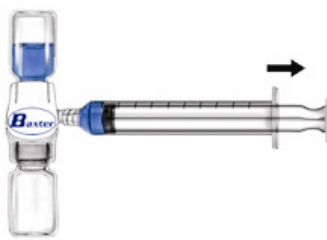


Fig. e



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 décrit en Annexe V](#). 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 au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Ne pas congeler.

Avant l'ouverture, le médicament peut être sorti du réfrigérateur, pendant une période unique de 6 mois maximum à une température ne dépassant pas 30 °C. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il doit être utilisé ou jeté.

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), 1000 UI, correspondant à une concentration de 200 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 1000 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

Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne

Fabricant

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Lietuva
UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България
ТП Бакстер АД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg
Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Česká republika
Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Magyarország
Baxter Hungary Kft
Tel.: +361 202 19 80

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 (0)1 71120 0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica Lda
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/YYYY.

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:

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.

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.

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.

Notice : Information de l'utilisateur

RIXUBIS 2000 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 toujours 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 25 °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

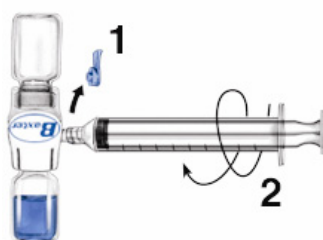
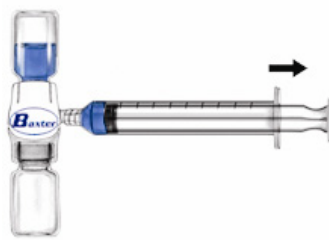


Fig. e



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 décrit en Annexe V](#). 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 au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Ne pas congeler.

Avant l'ouverture, le médicament peut être sorti du réfrigérateur, pendant une période unique de 6 mois maximum à une température ne dépassant pas 30 °C. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il doit être utilisé ou jeté.

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), 2000 UI, correspondant à une concentration de 400 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 2000 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

Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne

Fabricant

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Lietuva
UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България
ТП Бакстер АД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg
Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Česká republika
Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Magyarország
Baxter Hungary Kft
Tel.: +361 202 19 80

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 (0)1 71120 0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica Lda
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/YYYY.

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:

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.

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.

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.

Notice : Information de l'utilisateur

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 toujours 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 25 °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

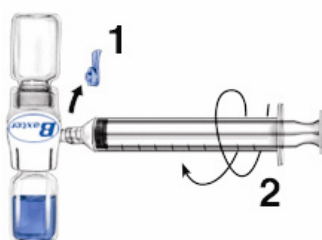
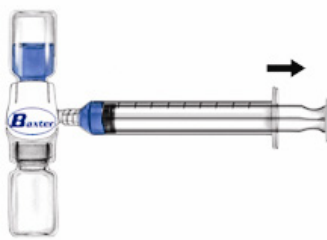


Fig. e



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 décrit en Annexe V](#). 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 au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Ne pas congeler.

Avant l'ouverture, le médicament peut être sorti du réfrigérateur, pendant une période unique de 6 mois maximum à une température ne dépassant pas 30 °C. La nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur. Cette nouvelle date de péremption ne doit jamais dépasser celle qui est initialement mentionnée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il doit être utilisé ou jeté.

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), 3000 UI, correspondant à une concentration de 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 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

Baxter Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne

Fabricant

Baxter SA
Boulevard René Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Lietuva
UAB "Baxter Lithuania"
Tel: +370 5 269 16 90 / +370 5 252 71 00

България
ТП Бакстер АД
тел.: +359 2 9808482

Luxembourg/Luxemburg
Baxter Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 386 80 00

Česká republika
Baxter Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 225774111

Magyarország
Baxter Hungary Kft
Tel.: +361 202 19 80

Danmark

Baxter A/S
Tlf: +45 48 16 64 00

Deutschland

Baxter Deutschland GmbH
Tel: +49 89 31 701-0

Eesti

OÜ Baxter Estonia
Tel.: +372 6 515 120

Ελλάδα

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxter S.L.
Tel: +34 96 2722800

France

Baxter SAS
Tél: +33 1 3461 5050

Hrvatska

Baxter d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Ireland

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +353 1 2065500

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxter S.p.A.
Tel: +39 06 324911

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.Π.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA BAXTER Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Malta

Baxter Healthcare Ltd
Tel.: +44 1635 206345

Nederland

Baxter B.V.
Tel: +31 30 2488911

Norge

Baxter AS
Tlf: +47 22 58 4800

Österreich

Baxter Healthcare GmbH
Tel.: +43 (0)1 71120 0

Polska

Baxter Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 4883 777

Portugal

Baxter Médico Farmacêutica Lda
Tel: +351 21 925 25 00

România

FARMACEUTICA REMEDIA SA
Tel.: +40-21-321 16 40

Slovenija

Baxter d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxter Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 59418455

Suomi/Finland

Baxter Oy
Puh/Tel: +358 9 8621111

Sverige

Baxter Medical AB
Tel: +46 8 6326400

United Kingdom

Baxter Healthcare Ltd
Tel: +44 1635 206345

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/YYYY.

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:

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.

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.

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.