

LES médicaments dérivés du plasma et LES RECOMBINANTS associés

Modalités pratiques



- Isabelle LOPEZ
 - Véronique CAHOREAU
 - Valérie CHAMOUARD
 - Christine CHEVALLIER BRILLOIT
 - Florence DANIEAU
 - Laure DEVILLE
 - Lilia DJOUDI
 - Julien JOUGLEN
 - Eric PELUS
 - Elise TOGUYENI
 - Rémi VARIN
 - Isabelle VINCENT
- Pharmaciens hospitaliers



TABLEAUX
RECAPITULATIFS

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMINE HUMAINE

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

FACTEURS
DE COAGULATION

IMMUNOGLOBULINES

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

Préface

Les médicaments dérivés du sang sont depuis près de vingt cinq ans présents au sein des pharmacies à usage intérieur. Leur acte de naissance remonte au 4 janvier 1993, date de publication de la loi conférant aux produits sanguins stables le statut de médicament. Mais ce n'est qu'en 1995 que ces médicaments « si particuliers » entreront massivement dans nos pharmacies à usage intérieur chargées d'en assurer l'approvisionnement, la détention, la dispensation, la traçabilité et le bon usage.

Dès 1999, une première version de ce livret traitant des modalités pratiques d'administration des médicaments dérivés du plasma humain et de leurs analogues recombinants a été élaborée par les pharmaciens Isabelle Lopez et Lilia Djoudi, en collaboration avec les médecins du centre des hémophiles de l'hôpital Cochin – Hôpitaux universitaires Paris centre, les docteurs Natalie Stieltjes et Valérie Roussel Robert.

Fort de son succès auprès des équipes soignantes et des pharmacies à usage intérieur, ce livret s'est enrichi au fil des années et des mises à jour régulières pour devenir une référence et un document ressource pour l'ensemble des professionnels de santé concernés.

Cette édition 2020 (15^{ème} version) est toujours réalisée sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), société savante regroupant l'ensemble de la profession pharmaceutique exerçant en pharmacie à usage intérieur et en officine. Elle a été rédigée par les membres du groupe PERMEDES (plateforme d'échange et de recherche sur les médicaments dérivés du sang et analogues recombinants) de la SFPC.

Cette nouvelle version intègre les nombreuses modifications survenues dans le domaine. Les informations contenues dans ce livret trouvent leur source dans les résumés et caractéristiques des produits (RCP), les textes réglementaires, mais également les recommandations professionnelles et comprennent pour chaque spécialité : l'ensemble des présentations disponibles, les principales utilisations thérapeutiques et les posologies, les voies et les débits d'administration, les modalités de conservation avant et après reconstitution, et enfin les précautions d'emploi et les éléments qui peuvent constituer une aide lors de l'administration.

Le plasma médicament est devenu un médicament sous la responsabilité du pharmacien et délivré uniquement par les PUI. Un Elearning est mis à la disposition des pharmaciens pour se former sur ce MDS sur le site de l'université de Rouen (<https://monuniv.univ-rouen.fr> ou via le site de la SFPC : <http://sfpc.eu.fr>).

Ce livret constitue un ouvrage de référence dans le domaine, à la fois complet et facilement utilisable au quotidien par les équipes dans leur pratique courante. Il constitue une production phare de notre société savante de part son utilisation et sa diffusion très large sur le territoire national, au sein de l'ensemble des équipes médicales, infirmières, et pharmaceutiques.

Pr Rémi Varin

coordonnateur du groupe PERMEDES



Note

La liste complète des mentions réglementaires validées par l'AMM de chaque spécialité figure dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Les informations fournies dans ce livret ne sont pas exhaustives et des mentions comme les délais de péremption, conditions de conservation, précautions d'emploi... sont susceptibles d'évoluer. Ainsi ce livret ne dispense pas de la consultation des documents de référence.

Nos remerciements au LFB (Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies) pour son soutien logistique dans la réalisation de ce document et aux différents laboratoires pour la qualité de leurs informations.

Pour une information complète se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur.

L'utilisation de ces médicaments est sous la responsabilité des professionnels de santé qui doivent s'assurer du respect des RCP et des recommandations de bonnes pratiques.

Malgré les soins apportés à la rédaction et à la relecture de cet ouvrage, les auteurs déclinent, selon l'usage, toutes responsabilités pour les conséquences pouvant résulter d'une erreur.

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
EPONGE MEDICAMENTEUSE
ET HÉMIINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE



« Plateforme d'Echange et de Recherche sur les **MEDICAMENTS DERIVÉS** du Sang
et leurs analogues recombinants »
Groupe de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique)

COMITE de PILOTAGE des pharmaciens praticiens hospitaliers

<p>LOPEZ Isabelle APHP Centre Université de Paris Pharmacie Cochin 27, rue du Faubourg Saint-Jacques - 75679 PARIS isabelle.lopez@aphp.fr Tél : 01 58 41 23 14</p>	<p>TOGUYENI Elise CHRU de Lille Pharmacie Rue Philippe Marache - 59037 LILLE Cedex k-e.toguyeni@chru-lille.fr Tél : 03 20 44 60 05</p>
<p>CHEVALLIER BRILLOIT Christine CHU Grenoble Alpes Pôle pharmacie, Pavillon Vercors CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 09 cchevallier@chu-grenoble.fr Tél : 04 76 76 54 97</p>	<p>PELUS Eric Hôpitaux Civils de Colmar Pharmacie 39, avenue de la Liberté - 68024 COLMAR Cedex eric.pelus@ch-colmar.fr Tél : 03 89 12 49 67</p>
<p>CAHOREAU Véronique CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin Pharmacie 1, place Amélie Raba Léon - 33076 BORDEAUX Cedex veronique.cahoreau@chu-bordeaux.fr Tél : 05 56 79 55 03</p>	<p>CHAMOUCARD Valérie Groupement Hospitalier Est Hôpital cardiologique 28, avenue du Doyen Lépine - 69677 BRON Cedex valerie.chamouard@chu-lyon.fr Tél : 04 72 11 88 29</p>
<p>DANIEAU Florence CH de Troyes Pharmacie 101, avenue Anatole France - 10003 TROYES Cedex florence.danieau@ch-troyes.fr Tél : 03 25 49 49 17</p>	<p>VARIN Rémi CHU de Rouen Pôle Pharmacie 1, rue De Germont - 76000 ROUEN remi.varin@chu-rouen.fr Tél : 02 32 88 82 07</p>
<p>DEVILLE Laure Hôpital Saint-Louis - APHP Pharmacie 1, avenue Claude Vellefaux - 75010 PARIS laure.deville@aphp.fr Tél : 01 42 49 42 92</p>	<p>JOUGLEN Julien Hôpital Paule de viguiet Pharmacie Purpan 330, avenue de Grande-Bretagne TSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex 9 jouglen.j@chu-toulouse.fr Tél : 05 61 77 65 16</p>
<p>VINCENT Isabelle Centre Hospitalier des Pays de Morlaix Unité d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle - Dépôt de sang - Pharmacie 15, rue de Kersaint Gilly - 29600 MORLAIX ivincent@ch-morlaix.fr Tél : 02 98 62 64 37</p>	

Coordonnateurs : Valérie Chamouard et Rémi Varin



Généralités 8

ALBUMINE HUMAINE ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

Albumine humaine : 19

- ALBUNORM® 40 g/L (4 %)
- ALBUNORM® 50 g/L (5 %)
- ALBUNORM® 200 g/L (20 %)
- VIALEBEX® 40 mg/mL (4 %)
- VIALEBEX® 50 mg/mL (5 %)
- VIALEBEX® 200 mg/mL (20 %)
- YDRALBUM® 200 g/L (20 %)

Plasma thérapeutique : 24

OCTAPLAS LG®

IMMUNOGLOBULINES

Immunoglobulines humaines normales : 27

- **IV** CLAIRYG®
- FLEBOGAMMA DIF®
- GAMMAGARD®
- GAMUNEX®
- KIOVIG®
- OCTAGAM®
- PRIVIGEN®
- TEGELINE®
- **SC** GAMMANORM®
- HIZENTRA®
- **SC avec hyaluronidase humaine recombinante** HYQVIA®

Immunoglobulines spécifiques : 41

- **anti-D IV** RHOPHYLAC®
- **anti-tétanique IM** GAMMATETANOS®
- **anti-HBs IV** IVheBex®
- **anti-HBs IM** IMMUNOGLOBULINE HEPATITE B IM-LFB®
- **anti-HBs SC** ZUTECTRA®
- **anti-rabique IM** IMO GAM RAGE®
- **anti-varicelle zona IV** VARITECT® CP
- **anti-CMV IV** CYTOTEC® CP

FACTEURS DE COAGULATION

Facteurs VIII antihémophiliques A : 59

- ADVATE®
- AFSTYLA®
- ELOCTA®
- FACTANE®
- HAEMATE P®
- KOVALTRY®
- NOVOEIGHT®
- NUWIQ®
- OCTANATE®
- OCTANATE® LV
- REFACTO AF®

Facteurs IX antihémophiliques B : 66

- ALPROLIX®
- BENEFIX®
- BETAFACT®
- IDELVION®
- MONONINE®
- OCTAFIX®
- RIXUBIS®



Concentrés de complexe prothrombique activé, facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin :	72
FEIBA®	
NOVOSEVEN®	
OBIZUR®	
Anticorps monoclonal :	76
HEMLIBRA®	
Facteur von Willebrand :	80
EQWILATE®	
VEYVONDI®	
VONCENTO®	
WILFACTIN®	
WILSTART®	
Autres facteurs de la coagulation :	85
- Facteur VII	IMMUSEVEN®
- Facteur XI	HEMOLEVEN®
- Facteur XIII	FIBROGAMMIN®
- Fibrinogène	CLOTTAFAC®
	FIBRYGA®
	RIASTAP®
- Concentrés de complexes prothrombiques	CONFIDEX®
	KANOKAD®
	OCTAPLEX®
INHIBITEURS DE LA COAGULATION	
Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation :	101
- Anti-thrombine	ACLOTINE®
	ANTITROMBINA III BAXALTA®
	ATENATIV®
- Protéine C	PROTEXEL®
INHIBITEURS DE PROTÉINASES	
Concentrés d'inhibiteurs de protéinases :	107
- Inhibiteur de la C1 estérase	BERINERT®
	CINRYZE®
	RUCONEST®
- Alpha-1 antitrypsine	ALFALASTIN®
	RESPREEZA®
COLLES BIOLOGIQUES ET HÉMINE HUMAINE	
Colles biologiques :	115
- Colles biologiques congelées	ARTISS®
	EVICEL®
	TISSEEL®
- Matrice pour collage tissulaire	TACHOSIL®
Hémine humaine :	122
NORMOSANG®	
TABLEAUX RÉCAPITULATIFS	
Statut des MDS et de leurs analogues recombinants	126
Étapes spécifiques de sécurisation	130
Modalités d'administration et de conservation des MDS et de leurs analogues recombinants	132
Contacts	138
- Pharmacies à Usage Intérieur des Centres de Traitement de l'Hémophilie	
- Associations de patients, Centres de référence ou Sociétés Savantes	
- Centres Régionaux de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament	
- Laboratoires et Pharmacovigilance	
- Information pour les livraisons en urgence	
Lexique et bibliographie	143
Votre avis sur la brochure	147



1 • DÉFINITION

Les médicaments dérivés du sang (MDS) sont des concentrés de protéines plasmatiques, aussi appelés médicaments dérivés du plasma humain (MDP), à l'exception de la spécialité NORMOSANG®, hémine extraite des globules rouges. Ces médicaments sont caractérisés par une fabrication industrielle par fractionnement de pools de plasmas (5 000 à 40 000 dons/pool) et une stabilité longue par comparaison avec les produits sanguins labiles. Ainsi ces produits sanguins stables sont homogènes par leur origine mais hétérogènes par leurs indications. La plupart des MDS commercialisés en France sont présentés dans ce livret, quelque soit leur statut : AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation). Certains médicaments non dérivés du sang mais indiqués dans les mêmes pathologies et présentant des alternatives sont également présentés dans ce livret. La liste de ces médicaments est susceptible d'évoluer. Ils sont présentés dans ce livret en 6 onglets :

- **Albumine humaine et plasma thérapeutique** (4 %, 5 % et 20 %) pour administration intraveineuse, utilisée depuis de nombreuses années et dont les indications actuelles font l'objet d'un consensus et un nouveau MDS, le plasma thérapeutique PFC-SD.
- **Immunoglobulines**
 - Immunoglobulines humaines normales IV** : utilisées en thérapeutique substitutive de déficits immunitaires et en traitement immunomodulateur. Elles font l'objet de nombreuses études cliniques pour la validation de nouvelles indications dans les maladies auto-immunes.
 - Immunoglobulines humaines normales SC** : utilisées en thérapeutique substitutive de déficits immunitaires.
 - Immunoglobulines spécifiques IV** : anti-D, anti-varicelle/zona, anti-CMV, anti-HBS.
 - Immunoglobulines spécifiques IM** : anti-HBS, anti-tétanique, anti-rabique.
 - Immunoglobuline spécifique SC** : anti-HBS.
- **Facteurs de la coagulation** : facteurs antihémophiliques, facteur Willebrand, CCP (concentrés de complexe prothrombique ou PPSB), fibrinogène, facteur VII, facteur XI et facteur XIII. Dans cette catégorie on trouve également des fractions coagulantes issues du génie génétique (facteurs VIII, IX et VII activé), on parle alors d'analogues recombinants qui présentent des caractéristiques similaires aux caractéristiques des protéines natives. L'hemicizumab est également dans cette rubrique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui mime l'action du facteur VIIIa.
- **Inhibiteurs de la coagulation** : anti-thrombine, protéine C.
- **Inhibiteurs de protéinases** : inhibiteur de la C1 estérase, alpha-1 antitrypsine.
- **Colles biologiques et hémine humaine.**

2 • RÉGLEMENTATION

La loi n° 93-5 du 4 janvier 1993, relative à « la sécurité en matière de transfusion sanguine et du médicament » définit et réglemente toutes les étapes allant du don de sang à la fabrication des dérivés sanguins. Elle introduit une distinction entre les produits sanguins labiles, relevant du domaine de la transfusion sanguine et soumis à un système d'hémovigilance et de traçabilité (décret n° 94-68 du 24 janvier 1994), et les médicaments dérivés du plasma humain dont la fabrication est confiée à un laboratoire pharmaceutique et qui sont soumis à un système de pharmacovigilance et de traçabilité sous la responsabilité du pharmacien (décret n° 95-566 du 6 mai 1995).

Cette loi est complétée par la loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, et ses décrets d'application du 4 mars 1999.



L'arrêté du 6 avril 2011 (relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé) rappelle que la prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant un objectif commun : l'utilisation appropriée et efficace du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé. Il définit ensuite le système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse qui doit être mis en place dans les établissements de santé, ainsi que les règles à respecter pour les principales étapes du circuit du médicament.

Un nouveau MDS : « le plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel »

Afin de mettre le droit français en conformité avec la législation européenne, « le plasma thérapeutique dans lequel intervient un processus industriel » est désormais un **médicament dérivé du sang** en France par décision du 23 juillet 2014 du Conseil d'Etat.

L'EFS continue à assurer l'approvisionnement sur le territoire national avec le **PFC-IA** et le **PFC-5e** qui **conservent leur statut de PSL**.

Le laboratoire Octapharma a obtenu une AMM le 2 février 2016 pour son **PFC-SD OCTAPLAS LG®**.

L'article 170 de la loi de modernisation de notre système de santé et le décret du 12 décembre 2016 relatif au plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel **intègre le PFC-SD dans le circuit classique des médicaments**, via les pharmacies à usage intérieur.

L'**instruction DGS/DGOS du 20 janvier 2017** quant à elle détaille les modalités et les particularités du circuit de ce plasma médicament :

- la nécessité pour les PUI de disposer de matériel spécifique : **congélateur et décongélateur à plasma**,
- la prise en compte du **groupe sanguin** du patient lors de la dispensation,
- la nécessité de **sécuriser le circuit** des plasmas thérapeutiques dans l'établissement de santé.

Il revient aux établissements au cours de réunions pluridisciplinaires, de réfléchir sur le ou les plasmas (MDS et/ou PSL) qu'ils souhaitent utiliser.

3 • FABRICATION ET PROCÉDÉS SPÉCIFIQUES DE SÉCURISATION VIRALE

Les MDP sont fabriqués à partir de plasma humain destiné au fractionnement qui consiste à précipiter les protéines par le froid ou par l'éthanol à froid et à appliquer des techniques de chromatographie afin de séparer et de purifier les protéines désirées.

Le plasma destiné à la fabrication des MDP fait l'objet d'une qualification répondant au concept de Dossier Permanent du Plasma (DPP), appelé aussi *Plasma master File* introduit par la Directive 2003/63/CE.

Il fournit toutes les informations détaillées concernant les caractéristiques du plasma, en particulier :

- les critères de sélection et d'exclusion des donneurs,
- les centres de collecte et dates d'audit par les autorités de santé,
- les données épidémiologiques portant sur les maladies infectieuses transmissibles par le sang,
- les centres de contrôle des dons et des mélanges de plasma,
- le système mis en place pour assurer la traçabilité de chaque don, depuis l'établissement de collecte jusqu'au produit fini et inversement.

Les analogues recombinants des MDP sont obtenus en introduisant les gènes codant pour la protéine souhaitée dans des cellules d'origine animale ou humaine. Les cellules mères ainsi obtenues (Master Cell Bank) sont ensuite cultivées dans des bioréacteurs.

La sécurité biologique repose sur l'ensemble des procédés de fabrication, de précipitation, d'isolement et de purification qui ont souvent une capacité à éliminer les virus (ou ATNC : Agents Transmissibles Non Conventionnels) mais aussi sur l'introduction de méthodes spécifiques d'élimination ou d'inactivation virale (voir tableau p. 130 et 131 les exemples de méthodes de sécurisation pour chaque médicament).



Les procédés de sécurisation et leurs méthodes de validation sont décrits dans des recommandations européennes :

EMA/CHMP/BWP/706271/2010 - 21 July 2011 - Guideline on plasma-derived medicinal products

EMA/CPMP/ICH/295/95 - October 1997 - ICH Topic Q 5 A (R1) Quality of Biotechnological Products:

Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.

4 • PHARMACOVIGILANCE SPÉCIFIQUE

Outre les dispositions appliquées aux médicaments en général (autorisation de mise sur le marché AMM ou autorisation temporaire d'utilisation ATU), l'origine humaine de ces médicaments a impliqué la mise en place d'un **régime particulier** imposant la démonstration de la sécurité virale de ces produits.

En France, le sang et le plasma sont collectés auprès de donneurs bénévoles, non rémunérés, dans le respect de l'anonymat. Le LFB (Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies) est le seul laboratoire pharmaceutique habilité à fractionner le plasma issu des dons collectés sur le territoire national par les sites de l'établissement français du sang (EFS). Le régime de pharmacovigilance des médicaments dérivés du plasma précise l'obligation pour les pharmaciens d'en assurer la traçabilité.

A • TRAÇABILITÉ

La traçabilité est organisée pour retrouver rapidement l'historique, l'utilisation et la localisation du médicament dérivé du plasma. Cela implique le médecin, le pharmacien et l'infirmier(e) à chaque étape, depuis la collecte de plasma jusqu'au patient en passant par le fabricant.

B • SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Les modalités de signalement des effets indésirables sont clairement définies dans deux décrets relatifs à la pharmacovigilance :

Décret n° 95-566 du 6 mai 1995

Tous les professionnels de santé habilités à prescrire, dispenser ou administrer un MDS, ont l'obligation de faire une déclaration **immédiate** s'ils constatent **un effet indésirable, quelle que soit sa nature**.

Toute réaction, pendant ou après l'injection, devra être signalée sur le bordereau de traçabilité. La déclaration est transmise au centre régional de pharmacovigilance si possible par l'intermédiaire du correspondant local de pharmacovigilance.

Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

La déclaration doit être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement (Portail de signalement des événements sanitaires indésirables, <https://signalement.social-sante.gouv.fr>).

C • INFORMATION DU PATIENT ET RETRAIT DE MÉDICAMENT DU MARCHÉ

Avant l'instauration du traitement les prescripteurs doivent informer systématiquement leurs patients de la nature des traitements, sur les risques avérés et les risques théoriques qui y sont liés (circulaire du 9 avril 1998) et sur les différentes mesures de rappel de lots. Extrait de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé :

« Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves



normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. » Cette information orale peut s'accompagner de la remise d'un document d'information. À la sortie de l'établissement de santé une lettre de liaison indiquant l'administration de produits sanguins ou dérivés du sang doit être remise au patient.

Avis du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) n° 55 du 1^{er} octobre 1997 sur l'information à donner aux patients à propos de la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeld-Jakob par des composants du sang. Pour des informations complémentaires, consulter le site du CCNE : www.ccne-ethique.fr **Circulaire DGS/SB n°98/231 du 9 avril 1998** relative à l'information des malades en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang et sur les différentes mesures de rappels effectuées sur ces produits sanguins.

Pour des informations complémentaires, consulter le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/> **Avis du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) n° 85 du 4 novembre 2004** relatif à l'information sur le risque de transmission sanguine de la maladie de Creutzfeld-Jakob.

Analyse du risque de transmission de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) par les produits de santé d'origine humaine, 7^{ème} actualisation du groupe d'experts pluridisciplinaire, juillet 2009.

Décret n° 2016-995 du 20 juillet 2016 relatif aux lettres de liaison.

Une coopération étroite et active de tous les acteurs est évidemment primordiale pour une maîtrise parfaite du circuit de l'information, pour la validation de cette information et donc pour une traçabilité fiable du donneur au patient et du patient au donneur.

Le personnel infirmier est un élément essentiel de ce circuit de vigilance.

5 • CIRCUIT AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

A • LA SURVEILLANCE DES APPROVISIONNEMENTS

Les tensions sur les approvisionnements des MDP sont sensibles du fait de la spécificité et de la rareté de la matière première, du délai nécessaire à leur fabrication et du marché international.

Des tensions ont été observées sur de nombreuses catégories de MDP et en particulier :

- les facteurs VIII (Circulaire DGS/DHOS/AFFSaPS n°258-03 du 28 mai 2003 relative aux prescriptions de facteur de coagulation en situation de tension sur les approvisionnements).
- le fibrinogène (Proposition de hiérarchisation des indications du fibrinogène en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français du 21/11/2008). Un guide de bon usage des spécialités à base de fibrinogène humain en France a été réalisé en 2019 par l'ANSM et le groupe PERMEDÈS. Il est disponible sur le site de l'ANSM.
- les immunoglobulines :
 - **Circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS/2008-92 du 14 mars 2008** relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines normales et à la gestion des situations de tension ;
 - **Note DHOS/SDE/bureauE2 du 25/08/2008** sur la prescription et la disponibilité des médicaments à base d'immunoglobulines humaines intraveineuses dans le contexte d'une situation internationale de forte tension des approvisionnements ;
 - **Alerte MED 2010 10 / B 27 du 27 décembre 2010** « Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français » actualisée le 18/09/2013 ;



- **Recommandations** d'utilisation du **GAMMAGARD®** (Shire-Takeda) par le CEREDIH (en date du 26/03/2013) en collaboration avec le groupe PERMEDES ;
- **Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) 26/03/2014 - Ministère des affaires sociales et de la santé, DGS, Département des Urgences Sanitaires** : Tension d'approvisionnement en immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses sur le marché français : rappel de la hiérarchie des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV).
- Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes (Tableau, version avril 2019) (18/04/2019).
- Note d'information n° DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes.
- inhibiteur de la C1 Esterase : stratégie du CREAK face aux tensions d'approvisionnements durables des produits dérivés du sang 04/06/2018.
- l'alpha-1 antitrypsine

B • STOCKAGE - CONSERVATION - TRANSPORT

- Conserver à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler (sauf ARTISS®, EVICEL®, OCTAPLAS LG® et TISSEEL® conservés à température négative).
- Médicaments conservés à température $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 30^{\circ}\text{C}$: peuvent être conservés au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) si la température extérieure est supérieure à 25°C et en l'absence d'indication contraire de l'AMM.
- Avant administration : amener le(s) flacon(s) ou seringue(s) à température ambiante.

La conservation des MDS congelés :

Le besoin de conservation à des températures négatives des spécialités ARTISS®, EVICEL®, TISSEEL® (colles biologiques) et OCTAPLAS LG® (plasma) constitue une singularité parmi les MDS. Les établissements qui font le choix de ces médicaments doivent mettre en place un circuit spécifique et sécurisé. La maîtrise de ce circuit conditionne l'intégrité et la qualité des produits. Sa mise en place nécessite l'implication des professionnels de santé concernés (pharmacie, services logistiques, services utilisateurs) et des directions d'établissement qui permettent :

- l'achat des congélateurs, des systèmes de traçabilité de la température et d'alarme en cas de dysfonctionnement, de conditionnements isothermes réfrigérés,
- l'organisation de la maintenance de ces équipements.

La démarche globale nécessite une analyse préalable des risques, puis la mise en place d'un système d'assurance qualité incluant l'information/formation des personnels à ce circuit sensible, et enfin la réalisation de contrôles de conformité (audits de procédure).

Généralités sur la gestion des grands froids et vagues de chaleur :

Mises au point de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) :

- conservation des médicaments en cas d'épisode de grand froid - Mise au point (16/12/2009) [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Grand-froid-et-produits-de-sante\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Grand-froid-et-produits-de-sante(offset)/1)
- conservation des médicaments en cas de vague de chaleur - Mise au point (01/06/2017) [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Canicule-et-produits-de-sante\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Canicule-et-produits-de-sante(offset)/0)

L'ANSM précise que pour les médicaments conservés à température $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ou 30°C , en particulier les médicaments en solution, l'exposition à des températures supérieures à 40°C (notamment dans les véhicules sanitaires) est particulièrement à risque (les échanges thermiques avec l'air ambiant et la montée en température sont beaucoup plus rapides pour une solution que pour une forme solide). Compte tenu de la relative



fragilité de ces produits, a fortiori médicaments biologiques, il est à craindre qu'une exposition non contrôlée à une température élevée et pour un temps d'exposition plus ou moins variable, entraîne une dégradation potentielle conduisant à une perte probable d'activité, voire à la formation de produits de dégradation qui pourraient être potentiellement toxiques. Aussi, à titre de précaution, il est recommandé lors des périodes de fortes chaleurs d'adopter des conditions optimisées de conservation de ces produits, par exemples :

- conserver les médicaments au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) en l'absence d'indication contraire de l'AMM,
- disposer d'emballages isothermes (non réfrigérés) pour leur transport au sein des établissements ou après rétrocession jusqu'au domicile des patients).

Conservation RCP Exposition conditions extrêmes	Température entre 2°C et 8°C (réfrigérateur)	Température inférieure à 25 ou 30°C	Température ambiante
Vague de chaleur	Stockage : sans conséquence si maintien du stockage au réfrigérateur	Stockage : sans conséquence sur la conservation si épisode ponctuel de quelques jours ou semaines (essais de stabilité plusieurs semaines à 40°C)	Stockage : sans conséquence sur la conservation (essais de stabilité 6 mois à 40°C)
	Transport : emballage isotherme réfrigéré sans congélation	Transport : emballage isotherme non réfrigéré	Transport : emballage isotherme non réfrigéré
Épisodes de grand froid	Stockage : sans conséquence	Stockage : sans conséquence sur la conservation si quelques heures	
	Transport : attention à la congélation pouvant avoir des conséquences	Stockage et transport : attention à la congélation pouvant avoir des conséquences	

C • DISPENSATION, TRAÇABILITÉ ET IDENTITOVIGILANCE

La dispensation par la pharmacie est nominative. La pharmacie enregistre les données relatives au médicament dispensé (dénomination, lot, quantité), au patient, au prescripteur et au service. Un bordereau de traçabilité mentionnant les informations de prescription et de dispensation est joint au médicament. Un exemplaire complété avec l'étiquette détachable du conditionnement primaire qui identifie le lot est conservé par la pharmacie. Cependant, certains services peuvent être autorisés à détenir une dotation pour besoins urgents. Dans ce cas, l'identité du patient n'est enregistrée par la pharmacie qu'après confirmation de l'administration.

La personne qui administre le médicament complète le bordereau de traçabilité et appose les étiquettes détachables du flacon qui identifient le lot : sur un exemplaire du bordereau retourné à la pharmacie, et sur un exemplaire conservé dans le dossier du patient.

L'infirmier(e) ou le médecin, doit vérifier que le numéro de lot figurant sur le flacon correspond à celui qui est indiqué sur le bordereau. Il convient de vérifier également que l'identité du patient correspond bien à celle du patient identifié sur le bordereau.

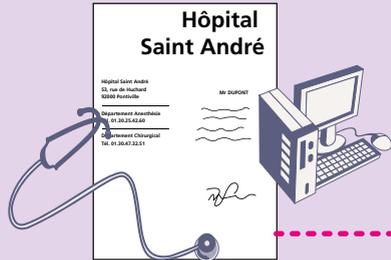
.../... suite p.16



UNITE DE SOINS

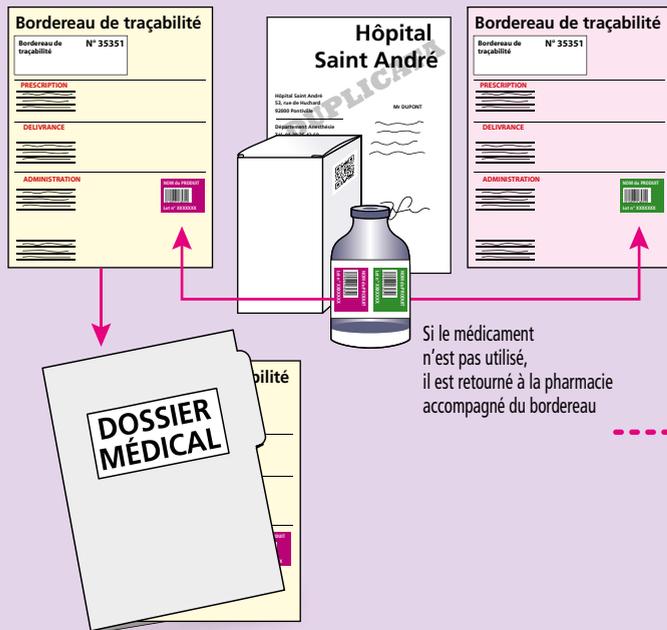
Médecin

Prescription nominative



Personnel infirmier

Administration

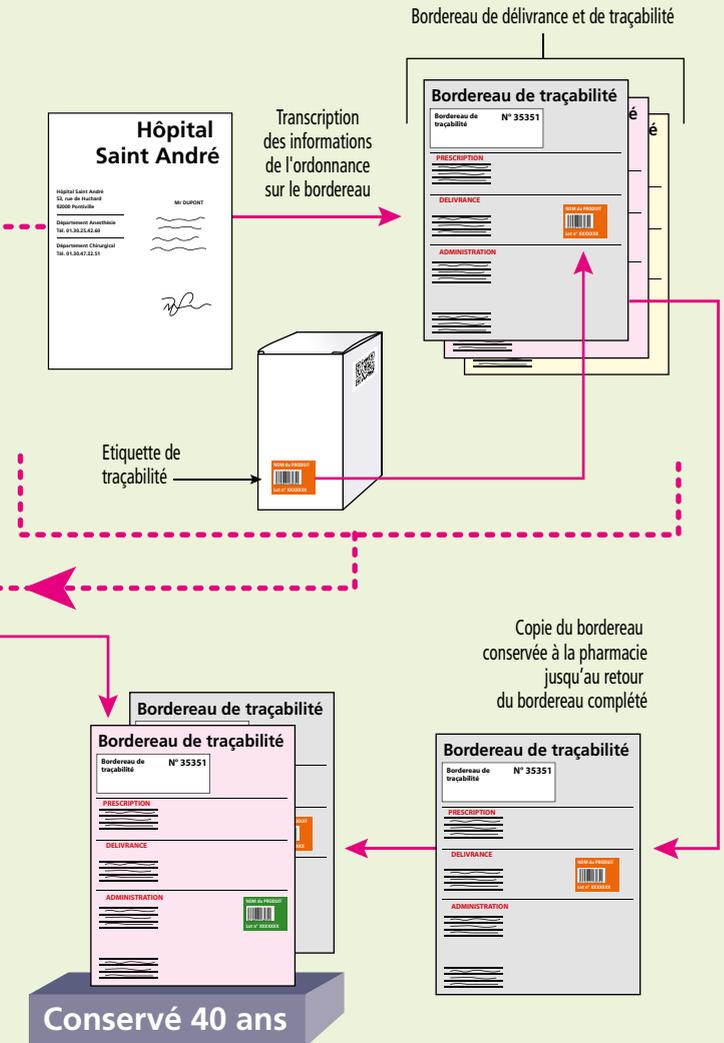


14

PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Pharmacien

Dispensation



15



D • RECONSTITUTION

- Lire attentivement les informations de la notice du médicament avant de débiter.
- Vérifier la date de péremption.
- Amener les flacons à température ambiante.
- Se laver les mains et poser le matériel sur une surface **propre et plane**.
- Aseptiser la surface des bouchons avec des tampons alcoolisés.
- Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.
- Reconstituer la solution avec le système de transfert ou dispositif sans aiguille fourni selon les modalités précisées dans la notice. Il est **important** d'utiliser le matériel d'administration conseillé ou fourni avec le médicament.
- **NE PAS DILUER** sauf **VIALEBEX® 20 % 10 mL** chez les nouveau-nés et les nourrissons (dilution au 1/2 dans du glucose 5 % ou du NaCl 0,9 % selon la natrémie), **IMOGAM RAGE® (dans du NaCl 0,9 %)**, **NORMOSANG® (dans du NaCl 0,9 %)**.
- Le mélange avec d'autres produits ou médicaments est formellement déconseillé.
- Agiter doucement par rotation en évitant la formation de mousse.
- Pour la stabilité de la solution après reconstitution, consulter la notice, le chapitre correspondant ou le tableau récapitulatif dans ce guide. La démonstration d'une durée de stabilité de la solution reconstituée n'autorise pas une administration différée mais permet une durée de perfusion plus longue.
- Toute fraction restante est éliminée en suivant le circuit des déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI).

E • ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE

- Surveillance lors de l'administration :
Parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés avec certains des médicaments dérivés du plasma, on peut citer : céphalées, fièvre, nausées, vomissements, frissons, réactions cutanées de type allergiques, myalgies.
- Conduite à tenir :
 - Prévenir le médecin.
 - Arrêter la perfusion qui pourra être reprise ultérieurement à un débit plus lent.
 - Prescrire éventuellement un traitement préventif par antihistaminiques si ces incidents se répètent.
- Dans le cas de réactions plus graves (bronchospasmes, accélération du rythme cardiaque, hypotension), arrêter immédiatement l'administration et instaurer un traitement symptomatique. Ces effets peuvent plus particulièrement survenir lors des premières injections d'immunoglobulines, de facteurs IX et de plasma.

Un débit initial trop rapide de la perfusion ou un non respect de la mise à température ambiante peut favoriser de telles réactions. Il est donc important de respecter la vitesse d'administration et de surveiller le patient pendant et après la perfusion. Il convient également de s'assurer qu'il n'existe aucune allergie connue à l'un des constituants de la préparation.

Consultez le pharmacien de l'établissement pour toute information complémentaire.

F • RÉTROCESSION

- Décret n° 2004-546 du 15 Juin 2004 définit 5 catégories de médicaments soumis à prescription restreinte :
 - médicaments réservés à l'usage hospitalier,
 - médicaments à prescription hospitalière,
 - médicaments à prescription initiale hospitalière,
 - médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes,
 - médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.



Les médicaments sont délivrés au public en pharmacie de ville sauf ceux réservés à l'usage hospitalier et ceux inscrits sur la liste des médicaments pouvant être rétrocédés aux malades ambulatoires par les pharmacies à usage intérieur. Les critères d'inscription sur cette liste sont notamment liés à des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration ainsi qu'à une sécurité d'approvisionnement.

- Décret n° 2008-108 du 5 février 2008 sur la validité d'une ordonnance renouvelable, exprimée dans le cadre d'un traitement chronique.
- Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement.
- Décret n° 2011-763 du 28 juin 2011 relatif à la gestion des déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en auto-traitement.
- Instruction DGS/DGOS du 3 mars 2017 relative à la dispensation des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX qui a pour objet de rappeler que les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé doivent être en mesure de dispenser sans modification les facteurs anti-hémophiliques VIII et IX prescrits, à l'exception des cas justifiés des situations d'urgence médicale.

G • ARCHIVAGE

La pharmacie enregistre les administrations qui lui sont confirmées et conserve les bordereaux de traçabilité qui mentionnent les données de prescription, de dispensation et d'administration. La durée de l'archivage est de 40 ans. La réglementation autorise le traitement automatisé des informations (Arrêté du 24 décembre 1997). En revanche, l'archivage sur un support papier reste obligatoire. Ces documents sont conservés dans des conditions assurant la confidentialité et la sécurité des données.
Cf. schéma p14-15

6 • TARIFICATION À L'ACTIVITÉ

La majorité des MDP et de leurs analogues recombinants font l'objet d'un paiement en sus des tarifs des Groupes Homogènes de Séjour (GHS) et leur utilisation doit respecter des bonnes pratiques établies dans un contrat d'établissement. Il est nécessaire de s'informer des mises à jour de cette liste, qui évolue régulièrement.

Pour qu'un établissement puisse bénéficier du remboursement intégral de ces médicaments, leur utilisation doit être conforme soit à l'AMM, soit au Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) ou à une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Par exception, lorsque le prescripteur ne se conforme pas au référentiel de bon usage, il doit porter au dossier médical du patient l'argumentation qui l'a conduit à prescrire (publications...) et informer le patient.





TABLEAUX
RECAPITULATIFS

COLLES BIOLOGIQUES,
EPONGE MEDICAMENTEUSE
ET HÉMINE HUMAINE

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

FACTEURS
DE COAGULATION

IMMUNOGLOBULINES

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

Albumine humaine et plasma thérapeutique

L'albumine fait partie de la famille des solutés de remplissage de type colloïde. Elle contribue au maintien de la pression oncotique et assure le transport plasmatique de nombreuses substances endogènes et exogènes dont certains médicaments.

- **ALBUNORM®** (Octapharma)
- **VIALEBEX®** (LFB BIOMÉDICAMENTS)
- **YDRALBUM®** (LFB BIOMÉDICAMENTS)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant fourni
OCTAPHARMA	ALBUNORM®	40 (4 %)	100	4	Solution	Prêt à l'emploi
			250	10		
			500	20		
		50 (5 %)	100	5		
			250	12,5		
			500	25		
		200 (20 %)	50	10		
			100	20		
		LFB BIOMÉDICAMENTS	VIALEBEX®	40 (4 %)		
250	10					
500	20					
50 (5 %)	100			2		
	250			10		
	500			20		
200 (20 %)	100			5		
	250			12,5		
	500			25		
YDRALBUM®	200 (20 %)		50	10	Solution	Prêt à l'emploi
			100	20		

2 • Utilisations thérapeutiques

Restauration et maintien du volume sanguin circulant lorsque l'hypovolémie a été démontrée et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée. Le choix de l'albumine préférentiellement à un colloïde artificiel dépend de la situation clinique du patient en se basant sur les recommandations officielles émises par l'ANSM en 2003*.

* *Recommandations concernant l'utilisation de l'albumine humaine à usage thérapeutique-ANSM 2003.*



Albumine humaine et Albumine humaine

Albumine hyperoncotique : VIALEBEX® 20 %, ALBUNORM® 20 %, YDRALBUM® 20 % :

Son pouvoir d'expansion est de 400 % et sa durée d'action de 6 à 10 heures. Son utilisation est recommandée dans les cas suivants :

- Remplissage vasculaire si syndrome œdémateux majeur et hypoalbuminémie profonde, réanimation hors phase initiale, réaction du greffon contre l'hôte.
- Cirrhose adulte et enfant : ascite tendue ou volumineuse déjà traitée par paracentèse, infection spontanée du liquide d'ascite, en péri-opératoire de transplantation hépatique. Selon l'HAS en 2007 :
 - dans le cadre de la ponction évacuatrice et de l'expansion volémique :
 - . si ponction répétée à court terme **
 - . au-delà de 5 litres d'ascite soustraits
 - . entre 3 et 5 litres d'ascite soustraits, une expansion volémique est recommandée malgré l'absence d'effet démontrée sur la survie.

En dessous de 3 litres d'ascite soustraits, l'expansion par perfusion d'albumine est laissée à l'appréciation du médecin.

- dans le cadre du traitement curatif de l'infection du liquide d'ascite
- dans le cadre du syndrome hépato-rénal (SHR)
- Remplissage vasculaire chez la femme enceinte en pré-éclampsie, en cas d'hypoprotidémie.
- Prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né.
- Hypoalbuminémie profonde et symptomatique du nouveau-né ou nourrisson.
- Maladies congénitales de la bilirubine.
- En 2^{ème} intention, troubles hémodynamiques du nouveau-né.

Albumine iso-oncotique :

Hypotonique : ALBUNORM® 4 %, VIALEBEX® 4 %

Isotonique : ALBUNORM® 5 %, VIALEBEX® 5 %

Avec un pouvoir d'expansion de 70 % et une durée d'efficacité de 6 à 10 heures, les solutions d'albumine iso-oncotique sont utilisées :

En 1^{ère} intention*

- Remplissage vasculaire chez la femme enceinte en pré-éclampsie, en cas d'hypoprotidémie.

En 2^{ème} intention*

- Remplissage vasculaire, enfant et adulte, si contre-indication des colloïdes de synthèse ou quand leur posologie maximale est atteinte.
- Brûlés graves, échanges plasmatiques, femme enceinte, syndrome de Lyell.

Au cours des échanges plasmatiques, le volume de plasma extrait doit être compensé par un liquide de substitution dont le choix se fait selon la pathologie. L'albumine présente l'avantage de restaurer la pression oncotique. Les pratiques consistent à utiliser un soluté de remplissage (cristalloïde ou colloïde artificiel) puis de l'albumine 4 %, de l'albumine 5 %.

Le plasma à usage thérapeutique n'est utilisé que dans les indications



thérapeutiques particulières comme les microangiopathies thrombotiques ou en cas de risque hémorragique.

3 • Posologie

- La posologie est fonction de :
 - de la taille et du poids du patient
 - de la sévérité du traumatisme ou de l'affection
 - des pertes liquidiennes et protéiques

VIALEBEX® 20 %, ALBUNORM® 20 %, YDRALBUM® 20 % :
50 mL, 100 mL

- Détermination de la dose en fonction de la volémie à restaurer et non de l'albuminémie.
- **Cirrhose** de l'adulte et de l'enfant :
 - Ascite tendue ou volumineuse : posologie calculée sur la base de 8 g/L de volume d'ascite évacué***. Les dernières recommandations SNFGE/AFAP proposent 6 g/L de volume d'ascite évacué**.
 - Infection spontanée du liquide d'ascite : 1,5 g/kg à J1 puis 1 g/kg à J3.

VIALEBEX® 20 % 10 mL chez le nouveau-né et le nourrisson :

- 1 à 2 g/kg (dilution au 1/2 dans du glucose 5 % ou du NaCl 0,9 % selon natrémie).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

VIALEBEX® 20 %, ALBUNORM® 20 %, YDRALBUM® 20 % : 50 mL, 100 mL : administration possible après dilution avec une solution isotonique (Glucose 5 % ou NaCl 0,9 % selon natrémie).

5 • Conservation et reconstitution

- Solution claire ou légèrement opalescente, incolore, jaune, ambre ou verte.

Spécialité	Température de conservation	Péremption
ALBUNORM®	< 25°C à l'abri de la lumière	3 ans
VIALEBEX®		
YDRALBUM®		

** Prise en charge de l'ascite de la cirrhose chez l'adulte - Conseil de pratique-SNFGE/AFAP 2016.

*** Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose – HAS 2007.

Albumine humaine et Albumine humaine

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
ALBUNORM®	4 (1 mL = 20 gouttes) Données empiriques
VIALEBEX®	
YDRALBUM®	

- Pour la perfusion possibilité d'utiliser un régulateur de débit pour solution parentérale. Utiliser un perfuseur et pas de transfuseur.
- Adapter à chaque cas et aux différentes indications.

Remarques

Choix de la concentration en albumine en fonction de la natrémie et de l'état d'hydratation du patient. Bilan électrolytique à surveiller.

7 • Précautions d'emploi

- Paramètres hémodynamiques à contrôler régulièrement :
 - pression artérielle et pouls, pression veineuse centrale, pression artérielle pulmonaire ;
 - diurèse, électrolytes, hémocrite/hémoglobine ;
 - signes cliniques de défaillance respiratoire/cardiaque (dyspnée), d'augmentation de la pression intra-crânienne (céphalée) ;
 - bilan électrolytique.
- L'hémodilution représentant un risque pour le patient, l'albumine doit être utilisée avec précaution dans les cas d'hypervolémie suivants :
 - insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle, œdème pulmonaire ;
 - varices œsophagiennes, syndromes hémorragiques ;
 - anémie sévère, anurie.
- En cas d'administration d'un volume important, les paramètres de la coagulation et l'hématocrite seront contrôlés.

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
ALBUNORM® 20 %	50	165,6 à 184 mg
	100	331 à 368 mg
ALBUNORM® 4 % ALBUNORM® 5 %	100	331 à 368 mg
	250	828 à 920 mg
	500	1 656 à 1 840 mg



VIALEBEX® 20 %	10	28 mg
	50	140 mg
	100	280 mg
VIALEBEX® 4 %	100	350 mg
	250	875 mg
	500	1 750 mg
VIALEBEX® 5 %	100	334 mg
	250	835 mg
	500	1 670 mg
YDRALBUM®	50	115 mg
	100	230 mg

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.

Remarques

PULMOCIS®, VASCULOCIS®, NANOCOLL®, TECHNISCAN LYOMAA®, Rotop NanoHSA® sont des trousse pour préparations radiopharmaceutiques à base d'agrégat d'albumine humaine technétée utilisées lors de scintigraphies à visées diagnostiques.

OPTISON® est une suspension injectable (IV) de microsphères d'albumine humaine utilisée en échographie.

Albumine humaine et Plasma thérapeutique

Le plasma inactivé par solvant/détergent (SD) est un plasma thérapeutique à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel.

- OCTAPLAS LG® (Octapharma)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (mg/mL)	Volume (mL)	Quantité/ poche (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	OCTAPLAS LG®	45-70 (protéines plasmatisques humaines)	200	9-14	Solution congelée	Prêt à l'emploi après décongélation

En quatre présentations distinctes selon les groupes sanguins.

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficiences complexes en facteurs de la coagulation dus à une insuffisance hépatique sévère ou une transfusion massive.
- Thérapie de substitution en cas de déficiences en facteurs de la coagulation lorsque le concentré spécifique n'est pas disponible.
- Antagonisation rapide des effets anticoagulants oraux lorsqu'un concentré de complexe prothrombinique n'est pas disponible ou si l'administration de vitamine K est insuffisante (altération de la fonction hépatique) ou en situation d'urgence.
- Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique chez les patients non répondeurs aux mesures conventionnelles.
- Procédures d'échange plasmatique thérapeutique incluant celles utilisées lors d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).

3 • Posologie

- Fonction du tableau clinique et du trouble sous-jacent.
- 12 à 15 mL/kg augmente d'environ 25 % les taux plasmatiques des facteurs de la coagulation.
- Chez les patients atteints de PTT, la totalité du volume plasmatique échangé doit être remplacé.

4 • Voie d'administration

- Perfusion intraveineuse après décongélation uniquement en utilisant un dispositif de perfusion muni d'un filtre (perfuseur).



5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Durée de conservation après décongélation	
			Durée max.	T°C
OCTAPLAS LG®	< -18°C à l'abri de la lumière.	4 ans	5 jours (120 h)	2 à 8°C
			8 h	à température ambiante (20 à 25°C)

- Les poches congelées sont très fragiles et à manipuler avec précautions (risque de microfissures)
- Décongélation dans un bain-marie ou toute autre méthode approuvée par l'ANSM et validée
- Au bain-marie : décongeler dans son emballage pendant au moins 30 minutes entre 30°C minimum et 37°C maximum.
- Si plusieurs poches de plasma sont décongelées en parallèle, la durée de décongélation peut être prolongée sans toutefois excéder 60 minutes.
- Un sachet supplémentaire peut être utilisé pour éviter tout contact de l'eau avec le point d'entrée.
- Système de réchauffage à sec : suivre les instructions du fabricant et le RCP d'**OCTAPLAS LG®**.
- Vérifier visuellement la poche et éliminer toute poche présentant une anomalie notamment une fuite, une altération de la couleur (doit être d'aspect légèrement jaune) et une floculation.
- Si la poche est ouverte le produit doit être utilisé immédiatement
- Ne pas recongeler.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum
OCTAPLAS LG®	1 mL /kg/min.

7 • Précautions d'emploi

Remarques

L'administration d'**OCTAPLAS LG®** doit être basée sur la compatibilité des groupes sanguins ABO.
En cas d'urgence le groupe AB peut être considéré comme universel c'est-à-dire qu'il peut être administré à tous les patients quel que soit leur groupe sanguin.

Albumine humaine et plasma thérapeutique

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIÈNE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

- Ne pas utiliser en cas de produit trouble ou présence de dépôts.
- Les patients doivent être maintenus en observation pendant au moins 20 minutes après l'administration. En cas de réaction anaphylactique ou de choc, la perfusion doit être arrêtée immédiatement.
- En raison de la toxicité du citrate, le débit d'**OCTAPLAS LG®** doit être inférieur à 1 mL/kg/min. Il est possible d'administrer du gluconate de calcium en IV dans une autre veine que celle de l'**OCTAPLAS LG®** afin de minimiser la toxicité du citrate.
- Ne pas injecter de médicament contenant du calcium dans la même tubulure intraveineuse d'**OCTAPLAS LG®** car des précipitations peuvent se produire.
- **OCTAPLAS LG®** doit être utilisé avec précaution dans les conditions suivantes :
 - Déficit en IgA.
 - Allergie aux protéines plasmatiques.
 - Antécédents de réactions au plasma frais congelé (PFC) ou à **OCTAPLAS LG®**.
 - Décompensation cardiaque manifeste ou latente.
 - Œdème pulmonaire.
- Malgré les mesures de sécurisation prises pour prévenir les infections, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu en raison de l'origine humaine du plasma qui constitue **OCTAPLAS LG®**.
- Toute infection suspectée par un médecin qui a pu être transmise par ce produit doit donner lieu à une déclaration et une information.

8 • Contre-indications

- Déficit en IgA avec présence documentée d'anticorps anti-IgA.
- Déficit sévère en protéine S.
- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à des résidus du processus de fabrication.

Remarques

Tout effet secondaire observé doit faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance et prévenir l'hémovigilant.

Pour plus d'information, consulter :

- la fiche de bon usage des médicaments de la HAS du 8 décembre 2016 « Quelle place pour la transfusion des plasmas thérapeutiques ? ».
- le dossier du CNHIM, « Plasma solvant-détergent : plasmas thérapeutiques, OCTAPLASLG®, utilisation dans les microangiopathies thrombotiques » décembre 2016, XXXVII, 6.



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

Les Immunoglobulines ou anticorps participent à la défense immunitaire de l'organisme. Leur taux sérique est de 7-15 g/L (IgG).

Immunoglobulines intra-veineuses

- **CLAIRYG®** (LFB BIOMÉDICAMENTS)
- **FLEBOGAMMA DIF®** (Grifols)
- **GAMMAGARD®** (Shire-Takeda)
- **GAMUNEX®** (Grifols)
- **KIOVIG®** (Shire-Takeda)
- **OCTAGAM®** (Octapharma)
- **PRIVIGEN®** (CSL Behring)
- **TEGELINE®** (LFB BIOMÉDICAMENTS)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration mg/mL (%)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMÉDICAMENTS	CLAIRYG®	50 (5 %)	50	2,5	Solution	Prêt à l'emploi Perfuseur (filtre 15 µm) disponible sur demande
			100	5		
			200	10		
			400	20		
GRIFOLS	FLEBOGAMMA DIF®	50 (5 %)	50	2,5	Solution	Prêt à l'emploi
			100	5		
			200	10		
			400	20		
		100 (10 %)	50	5		
			100	10		
200	20					
SHIRE-TAKEDA	GAMMAGARD®	50 (5 %)	100	5	Poudre	EPPI Perfuseur (filtre 15 µm), dispositif de transfert et prise d'air
			200	10		
GRIFOLS	GAMUNEX®	100 (10 %)	10	1	Solution	Prêt à l'emploi
			50	5		
			100	10		
			200	20		
			400	40		
SHIRE-TAKEDA	KIOVIG®	100 (10 %)	25	2,5	Solution	Prêt à l'emploi
			50	5		
			100	10		
			200	20		
			300	30		



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIANE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration mg/mL (%)	VOLUME (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	OCTAGAM®	50 (5 %)	20	1	Solution	Prêt à l'emploi
			50	2,5		
			100	5		
			200	10		
		100 (10 %)	500	25		
			20	2		
			50	5		
			100	10		
CSL BEHRING	PRIVIGEN®	100 (10 %)	25	2,5	Solution	Prêt à l'emploi
			50	5		
			100	10		
			200	20		
			400	40		
LFB BIOMEDI- CUMENTS	TEGELINE®	50 (5 %)	50	2,5	Poudre	EPPI Système de transfert avec un évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm), perfuseur (filtre 15 µm) ou aiguille filtre
			100	5		
			200	10		

Composition :

Spécialité	Concentration (mg/mL)	Stabilisants	Taux d'IgA (mg/mL)	Teneur en sucre	% IgG / Protéine
CLAIRYC®	50 (5 %)	Glycine / Mannitol / Polysorbate 80	< 0,022	Mannitol 32 mg/mL	> 95 %
FLEBOGAMMA DIF®	50 (5 %) et 100 (10 %)	D-sorbitol	< 0,05 (50) < 0,1 (100)	Sorbitol 50 mg/mL	> 97 %
GAMMAGARD®	50 (5 %)	Glucose / Glycine / Albumine	< 0,002	Glucose 0,43 g/g d'Ig	> 90 %
GAMUNEX®	100 (10 %)	Glycine	< 0,084	non	> 98 %
KIOVIG®	100 (10 %)	Glycine	< 0,14		> 98 %
OCTAGAM®	50 (5 %) et 100 (10 %)	Maltose	< 0,4	Maltose 90 mg/L	> 95 %
PRIVIGEN®	100 (10 %)	L-proline	< 0,025		> 98 %
TEGELINE®	50 (5 %)	Saccharose	< 17 mg / g de protéine	Saccharose 2 g/g d'Ig	> 95 %



2 • Utilisations thérapeutiques

Elles sont de 2 types :

- Traitement substitutif en cas de déficit immunitaire primitif ou secondaire. Dans le second cas, les patients concernés sont atteints d'infections graves ou récurrentes, en échec d'un traitement antibiotique et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (*correspondant à l'incapacité à augmenter d'au moins deux fois le titre des anticorps IgG contre les antigènes polysaccharidiques pneumococciques ou les antigènes polypeptidiques contenus dans les vaccins*) avéré, soit un taux sérique en IgG < 4 g/L.
- Traitement immunomodulateur.

Cas particulier de la rougeole :

La prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole bénéficie d'un avis du HCSP du 16 avril 2012, relatif au délai à respecter entre l'administration d'IG polyvalentes en post-exposition de la rougeole et du vaccin trivalent ROR : <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/08/RecolgIV072019.pdf>

- **GAMMAGARD®** : réservé aux patients porteurs d'un déficit en IgA et ayant développé des Ac anti-IgA.

Les immunoglobulines sont régulièrement soumises à des tensions voire des ruptures d'approvisionnement. Dans ce contexte, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Direction générale de la Santé (DGS) ont mis à disposition des professionnels de santé une hiérarchisation des indications des Ig, afin de réserver ces traitements aux patients pour lesquels l'indication est prioritaire et sans alternative thérapeutique. En mai 2018 et en juin 2019, de nouvelles tensions ont entraîné l'actualisation de cette hiérarchisation qui a été pilotée par l'ANSM, la DGS et la Direction de l'Offre de Soins (DGOS). Ce document a pour objectif d'aider les médecins et pharmaciens à rationaliser l'usage des IgIV. Les indications (AMM et hors-AMM) y sont priorisées en trois groupes et des éléments complémentaires par indication permettent d'aider à la validation des indications au sein de l'établissement.



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

3 • Posologie

- De 0,2 à 0,8 g/kg pour les traitements substitutifs et, de 1 à 2 g/kg pour les indications immunomodulatrices selon les indications. La fréquence d'administration est fonction de l'indication.
- En cas d'obésité (IMC \geq 30), dans l'idéal, calculer la dose en fonction du poids maigre ; sinon, dans les traitements immunomodulateurs, il est d'usage de réduire la dose de 20 % (OMEDIT IDF Juste Prescription 2019).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Délai max.	T°C
CLAIRYG®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	2 ans	Prêt à l'emploi	
FLEBOGAMMA DIF®	$\leq 30^{\circ}\text{C}$	2 ans	Prêt à l'emploi	
GAMMAGARD®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	2 ans	2 h	$< 25^{\circ}\text{C}$ (reconstituer avec EPPI)
GAMUNEX®	2 à 8 °	3 ans	Prêt à l'emploi	
	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	6 mois		
KIOVIG®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	2 ans	Prêt à l'emploi	
OCTAGAM 5 %®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	2 ans	Prêt à l'emploi	
OCTAGAM 10 %®	2 à 8°C	2 ans	Prêt à l'emploi	
	$\leq 25^{\circ}\text{C}$ (sans être remis entre 2 et 8°C)	9 mois max		
PRIVIGEN®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	3 ans	Prêt à l'emploi	
TEGELINE®	$\leq 25^{\circ}\text{C}$	3 ans	24 h	$< 25^{\circ}\text{C}$ (reconstituer avec EPPI)

- A conserver à l'abri de la lumière - Ne pas congeler.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Sans être à nouveau réfrigéré.



6 • Débit d'administration

Pour plus d'information se reporter au tableau ci dessous et aux recommandations de chaque spécialité.

- 1 mL = 20 gouttes

Spécialité	Concentration mg/mL (%)	Débit de perfusion à la 1 ^{ère} demi-heure en mL/kg/h	Débit maximal de perfusion par la suite en mL/kg/h
CLAIRYG®	50 (5 %)	1	4
FLEBOGAMMA DIF®	50 (5 %)	0,6 à 1,2	6
FLEBOGAMMA DIF®	100 (10 %)	0,6	4,8
GAMMAGARD®	50 (5 %)	0,5	4* à 8
GAMUNEX®	100 (10 %)	0,6 à 1,2	8,4
KIOVIG®	100 (10 %)	0,5	6 (8 si DIP**)
OCTAGAM®	50 (5 %)	1	5
OCTAGAM®	100 (10 %)	0,6 à 1,2	7,2
PRIVIGEN®	100 (10 %)	0,3	4,8 (7,2 si DIP**)
TEGELINE®	50 (5 %)	1	4

Augmentation du débit par palier progressif toutes les 30 mn.

* Premières perfusions.

** DIP : Déficit Immunitaire Primitif.

7 • Précautions d'emploi

Afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance lors de l'injection d'Ig humaines normales IV, le patient sera sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion et au moins 20 minutes après la fin (une heure en cas de 1^{ère} perfusion d'IgIV, de changement de produit ou si la dernière perfusion remonte à une longue période).

1/ Amener les flacons à température ambiante pour les spécialités conservées au réfrigérateur (sortir du réfrigérateur poudre et solvant si possible 2 h avant l'injection, au minimum 30 minutes avant).

2/ Prémédication (au cas par cas)

- Antihistaminiques.
- Corticoïdes.

3/ Hydratation préalable

Une hydratation sous forme d'apport de 500 à 1 000 mL de G5 % ou NaCl 0,9 % est essentielle pour diminuer le risque d'insuffisance rénale et de méningite aseptique.

Une hydratation orale est également possible.

4/ Surveiller attentivement le débit de perfusion

Voir débit d'administration.



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

Le respect des débits (débit initial bas puis augmentation progressive par paliers de 30 minutes) est un élément essentiel pour améliorer la tolérance de la perfusion et diminuer les effets indésirables. Il est, pour cela, fortement recommandé d'utiliser des pompes à perfusion, éventuellement pré-programmées selon les modèles et recommandations du fabricant.

5/ Précautions particulières

- Patient ayant un déficit en IgA et des anticorps anti-IgA :
 - utiliser une immunoglobuline dépourvue d'IgA (**GAMMAGARD®**)
- Patient ayant une insuffisance rénale préexistante, un diabète, âgé de plus de 65 ans, prenant concomitamment des médicaments néphrotoxiques, étant obèse ou en hypovolémie, l'administration d'Ig IV impose :
 - une hydratation correcte
 - une surveillance de la diurèse
 - la surveillance de la créatinémie
 - d'éviter si possible l'association à des médicaments néphrotoxiques (diurétiques de l'anse, AINS, antibiotiques néphrotoxiques...) afin de diminuer le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'accident thrombo-embolique et de déterminer la meilleure posologie
 - de ne pas utiliser si possible d'Ig IV contenant du saccharose.
- En cas de diabète ou de régime hypoglycémique : tenir compte du taux de sucre (cf tableau composition).
- En cas de régime hyposodé strict, tenir compte du taux de sodium.

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
FLEBOGAMMA DIF®	10	0,736 mg
	50	3,68 mg
	100	7,36 mg
	200	14,72 mg
	400	29,44 mg
GAMMAGARD®	100	7,82 mg
	200	15,64 mg
GAMUNEX®	Tous volumes	< 23 mg
TEGELINE®	50	40 mg
	100	80 mg
	200	160 mg

- En cas de traitement diurétique et chez les patients en état de déshydratation ; **CLAIRYG®** doit être utilisé avec précaution en raison du taux du mannitol (32 mg/mL).

6/ Conduite à tenir en cas d'effets indésirables :

Ils doivent faire l'objet d'une déclaration immédiate au CRPV quelle que soit leur nature.

- Si apparition de réactions de type allergique, cutanée, frissons, hyperthermie, céphalées, nausées, myalgies, douleurs lombaires :
 - prévenir le médecin
 - ralentir la vitesse de perfusion ou arrêter le traitement
- Si persistance de ces signes malgré la diminution de la vitesse de perfusion :
 - Arrêt de la perfusion,
 - Traitement symptomatique : antalgiques, antipyrétiques, AINS, corticoïdes,
 - Si résolution, reprendre lentement la perfusion.
- Si apparition de réactions plus graves (rares) entraînant une chute de la pression artérielle, une dyspnée ou un état de choc :
 - prévenir le médecin,
 - arrêt immédiat de la perfusion,
 - mise en route d'un traitement adapté (adrénaline, oxygène, corticoïdes IV à hautes doses, remplissage veineux) après avis médical.

Nota : glycosurie transitoire observée après administration d'**OCTAGAM®** sans influence sur la glycémie.

7/ Interaction avec les vaccins à virus vivant atténué :

- L'administration d'immunoglobuline peut diminuer, pour une période comprise entre 6 semaines et 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, une période de 3 mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccins. Dans le cas de la rougeole, cette altération peut persister pendant 1 an. Par conséquent, pour les patients vaccinés contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué.

8 • Contre-indications

- Déficit en IgA et Ac anti IgA : toutes sauf **GAMMAGARD®**
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants
- Intolérance au fructose chez le nourrisson ou l'enfant en bas âge (avant diversification alimentaire) non diagnostiqué : pour **FLEBOGAMMA DIF®**
- Hyperprolinémie : pour **PRIVIGEN®**

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

Immunoglobulines sous cutanées

- **GAMMANORM®** (Octapharma)
- **HIZENTRA®** (CSL Behring)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration mg/mL (%)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	GAMMANORM®	165 (16,5 %)	6	1	Solution	Prêt à l'emploi
			12	2		
			24	4		
			48	8		
CSL BEHRING	HIZENTRA®	200 (20 %)	5	1	Solution	Prêt à l'emploi
			10	2		
			20	4		
			50	10		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement substitutif chez l'adulte et l'enfant dans certains déficits immunitaires primitifs ou secondaires.
- Traitement immunomodulateur dans la Polyradiculonévrite Inflammatoire Demyélinisante Chronique (PIDC) pour **HIZENTRA®**, en traitement d'entretien après stabilisation par des Ig IV.

3 • Posologie

- Dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg par semaine (fractionnée en plusieurs doses journalières de 0,1 à 0,15 g/kg de poids corporel et répartie sur plusieurs jours de la semaine).
- Dose d'entretien administrée à intervalles réguliers de façon à atteindre une dose cumulative mensuelle de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg.
- Traitement immunomodulateur dans la PIDC : instauré 1 semaine après la dernière perfusion d'IgIV, la dose sous-cutanée recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg par semaine, administrée en 1 ou 2 cures sur 1 ou 2 jours consécutifs. La dose hebdomadaire peut être divisée en doses plus faibles et administrée selon le nombre de fois souhaité par semaine. Pour une perfusion toutes les deux semaines, doubler la dose hebdomadaire d'**HIZENTRA®**. La dose doit nécessiter d'être adaptée pour obtenir la réponse clinique désirée. La réponse clinique individuelle du patient



devra être la principale considération dans l'ajustement de la dose. En cas de détérioration clinique, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée de 0,4 g/kg par semaine. Il n'existe pas d'étude à ce jour pour une période de plus de 18 mois.

- « Push-thérapie » : méthode récente alternative, qui consiste à administrer de petits volumes d'IgSC, plusieurs fois par semaine. Les avantages identifiés sont une réduction du temps de perfusion (~10 min par perfusion), un apport plus régulier plus proche de la physiologie et une facilité de manipulation par le patient.

4 • Voie d'administration

- Par voie sous-cutanée, à l'aide d'une pompe, sur plusieurs sites si nécessaire. Il est important d'identifier le matériel nécessaire (soit pour le fournir lors de l'hospitalisation soit pour le faire prescrire lors d'administration à domicile).
- Dans des cas exceptionnels, quand l'administration sous-cutanée est impossible **GAMMANORM**® peut être injecté par voie intramusculaire par une infirmière ou un médecin.
- « Push-thérapie » : injection SC directement par une seringue munie d'une aiguille à ailettes.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
GAMMANORM®	2°C à 8°C	3 ans	Prêt à l'emploi
	≤ 25°C	1 mois	
HIZENTRA®	≤ 25°C	30 mois	Prêt à l'emploi

- Conserver le médicament dans l'emballage extérieur.
- Ne pas congeler.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIÈNE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit initial	Augmentation du débit	Débit max.
HIZENTRA®	20 mL/h/site	progressive jusqu'à 35 mL/heure/site pendant les 2 injections suivantes	Jusqu'à 35 mL/h/site
GAMMANORM®	10 mL/h/pompe	de 1 mL/h/pompe à chaque administration consécutive	20 mL/h/pompe

- Pour **GAMMANORM®** le site d'injection doit être changé tous les 5 à 15 mL.
- Pour **HIZENTRA®**, il est conseillé d'utiliser le même site d'injection car la réaction locale diminue avec le temps et de varier les zones d'injection régulièrement.

7 • Précautions d'emploi

- Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté.
- Le produit est réchauffé à température ambiante ou corporelle avant utilisation.
- Le débit recommandé doit être scrupuleusement observé. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables.
- Certains effets indésirables peuvent apparaître plus fréquemment chez les patients recevant des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline normale humaine ou lorsque le dernier traitement remonte à plus de huit semaines.
- Les vraies réponses allergiques sont rares. Elles peuvent notamment apparaître dans les très rares cas de déficit en IgA avec anticorps anti-IgA. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par **HIZENTRA®** ou **GAMMANORM®** uniquement sous étroite surveillance médicale.
- Très rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobuline humaine normale.
- Les complications potentielles peuvent souvent être évitées. Il est souhaitable :
 - ▶ de s'assurer initialement de la tolérance aux immunoglobulines humaines normales par une administration lente,



- de garder les patients sous surveillance pendant toute la durée de l'injection afin de détecter tout effet(s) indésirable(s) potentiel(s). En particulier, lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, en cas de changement de produit ou si le dernier traitement remonte à une longue période, le patient doit être maintenu sous surveillance pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de l'injection.
- Tous les autres patients devront être maintenus en observation pendant au moins 20 minutes après la fin de l'injection.
- En cas de suspicion de réaction de type allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement l'administration. En cas d'état de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

8 • Contre-indications

- **Ne doivent pas être administrées par voie intravasculaire** car l'injection accidentelle dans un vaisseau sanguin peut provoquer un état de choc.
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.
- Patients atteints d'hyperprolinémie pour **HIZENTRA®**.
- Ne doit pas être administrée par voie intramusculaire en cas de thrombocytopénie sévère ou d'autres désordres de l'hémostase.



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Immunoglobulines sous cutanées avec hyaluronidase humaine recombinante

- **HYQVIA®** (Shire-Takeda)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration en IG mg/mL (%)	Volume (mL)	Quantité / flacon (g)	Forme	Hyaluronidase hum. recombinante (mL)	Forme hyaluronidase recombinante
SHIRE-TAKEDA	HYQVIA®	100 (10 %)	25	2,5	Solution prête à l'emploi	1,25	Solution prête à l'emploi
			50	5		2,5	
			100	10		5	
			200	20		10	
			300	30		15	

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement substitutif chez l'adulte et l'enfant dans certains déficits immunitaires primitifs ou secondaires.

3 • Posologie

- Patient naïf : 0,4 à 0,8 g/kg/mois.
L'intervalle entre deux administrations varie entre 2 et 4 semaines.
- Patient précédemment traité par IgIV : le médicament est administré à la même dose et la même fréquence que l'IGIV avec possibilité, pour un schéma posologique à 3 semaines, de porter l'intervalle à 4 semaines.
- Patient précédemment traité par IgSC : la dose initiale est identique à celle du traitement sous cutané mais peut être ajustée pour un intervalle de 3 à 4 semaines.
- Période d'adaptation pour l'initiation du traitement :
Semaine 1 : administration de 25 % de la dose
Semaine 2 : administration de 50 % de la dose
Semaine 4 : administration de 75 % de la dose
Semaine 7 : administration de 100 % de la dose.
- Si arrêt de plus de 8 semaines : possibilité de reprise à 50 % dès la première semaine puis 100 % à la semaine 3.



4 • Voie d'administration

- Uniquement par voie sous cutanée
- Ne pas mélanger les deux flacons : injection en premier du flacon de hyaluronidase (en totalité même si le flacon d'IG n'est pas utilisé en intégralité), puis administrer en suivant le flacon d'Ig.
- Sites d'administration : partie supérieure et moyenne de l'abdomen, cuisse.
- Le matériel nécessaire à l'administration d'**HYQVIA®** est spécifique et doit être identifié et mis à disposition avant le démarrage d'une cure (hospitalisation ou à domicile).

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
HYQVIA®	2°C à 8°C	3 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Le flacon de hyaluronidase s'administre à un débit de 1 à 2 mL/minute.
- Le flacon d'Ig s'administre à un débit selon le tableau suivant :

Intervalles/min.	patients < 40 kg		patients ≥ 40 kg	
	2 premières perfusions (mL/heure)	2-3 perfusions suivantes (mL/heure)	2 premières perfusions (mL/heure)	2-3 perfusions suivantes (mL/heure)
De 0 à 10 min.	5	10	10	10
De 10 à 20 min.	10	20	30	30
De 20 à 30 min.	20	40	60	120
De 30 à 40 min.	40	80	120	240
Après 40 min.	80	160	240	300

7 • Précautions d'emploi

- Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.
- Le produit est réchauffé à température ambiante ou corporelle avant utilisation.
- Le débit recommandé doit être scrupuleusement observé. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables.



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines normales

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Certains effets indésirables peuvent apparaître plus fréquemment chez les patients recevant des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline normale humaine ou lorsque le dernier traitement remonte à plus de huit semaines.

- Les vraies réponses allergiques sont rares. Elles peuvent notamment apparaître dans les très rares cas de déficit en IgA avec anticorps anti-IgA. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par IgSC uniquement sous étroite surveillance médicale.
- Très rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobuline humaine normale.
- Les complications potentielles peuvent souvent être évitées. Il est souhaitable :
 - de s'assurer initialement de la tolérance aux immunoglobulines humaines normales par une administration lente,
 - de garder les patients sous surveillance pendant toute la durée de l'injection afin de détecter tout effet(s) indésirable(s) potentiel(s). En particulier, lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, en cas de changement de produit ou si le dernier traitement remonte à une longue période, le patient doit être maintenu sous surveillance pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de l'injection. En cas d'état de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

8 • Contre-indications

- **Ne doivent pas être administrées par voie intravasculaire** car l'injection accidentelle dans un vaisseau sanguin peut provoquer un état de choc.
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.



Immunoglobulines anti-D IV

- RHOPHYLAC® (CSL Behring)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (µg/mL)	Volume (mL)	Quantité/ seringue (µg)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL BEHRING	RHOPHYLAC®	100	2	200 (1 000 UI)	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie
		150	2	300 (1 500 UI)		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention de l'allo-immunisation fœtomaternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D) négatif

Prophylaxie *antepartum*

- Prophylaxie *antepartum* planifiée
- Prophylaxie *antepartum* suite à des complications de la grossesse incluant : avortement/risque d'avortement, grossesse extra-utérine ou môle hydatiforme, mort fœtale intra-utérine, hémorragie transplacentaire secondaire à une hémorragie *antepartum*, amniocentèse, biopsie chorionique ou manœuvres obstétricales, telles que version par manœuvre externe, interventions invasives, cordocentèse, traumatisme abdominal brusque ou intervention thérapeutique fœtale.

Prophylaxie *postpartum*

- Accouchement d'un bébé Rh(D) positif (D, D^{faible}, D^{partiel}).

Une grossesse incompatible Rh(D) est présumée si le fœtus/bébé est Rh(D) positif ou Rh(D) inconnu ou si le père est Rh(D) positif ou Rh(D) inconnu.

Se reporter au document « Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif » du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, mis à jour en décembre 2017.

Si la femme est RhD négatif et le conjoint de groupe RhD positif ou inconnu, un génotypage RhD fœtal sur sang maternel est réalisé à partir de 11 SA.

Si le fœtus a un génotype RhD positif, l'immunoprophylaxie Rhésus devra être réalisée par une prophylaxie ciblée en cas d'évènement à risque et systématique à 28 SA et dans les 72 heures après l'accouchement avec une dose d'immunoglobuline anti-D adaptée au Kleihauer.

- Traitement des adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) Rh(D) négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D) positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires.



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIÈNE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Les recommandations de bonnes pratiques pour la transfusion de plaquettes de l'HAS/ANSM d'octobre 2015 précisent que chez un receveur Rh D négatif de sexe féminin avec avenir obstétrical, et sans immunosuppression profonde, lorsque la transfusion de plaquettes Rh D positif est inévitable, la prévention de l'immunisation anti-D par injection dans les 72 heures d'au moins 100 µg d'immunoglobulines anti-D doit être effectuée (en pratique on utilise une dose de **RHOPHYLAC®** 200 µg). Une dose d'Ig anti-D peut protéger le receveur pour au moins 10 concentrés de plaquettes d'aphérèse. Au-delà de 3 semaines, une recherche d'anti-D résiduel permet de savoir s'il existe encore une protection.

3 • Posologie

- Allo-immunisation fœto-maternelle :
 - Prophylaxie *antepartum* planifiée : à 28-30 semaines de grossesse, dose unique de 300 µg administrée par voie IV ou IM.
 - Prophylaxie *antepartum* suite à des complications de la grossesse : dès que possible dans les 72 heures, dose unique de 300 µg administrée par voie IV ou IM.
Si nécessaire la dose peut être répétée à des intervalles de 6-12 semaines tout au long de la grossesse.
 - Prophylaxie *postpartum* : 200 µg si injection par voie IV ou 200 µg à 300 µg si injection par voie IM, le plus tôt possible (avant 72 h). A renouveler en cas d'hémorragie fœto-maternelle importante contrôlée par le test de Kleihauer, doses complémentaires à raison de 20 µg/100 UI par mL d'hématies fœtales.
- L'utilisation de **RHOPHYLAC®** est à discuter avec un spécialiste de la transfusion sanguine en fonction du rapport bénéfice/risque. Données RCP : 20 µg/2 mL de sang Rh(D)-positif transfusés ou par mL de concentré érythrocytaire par voie IV. En cas d'injection IM, si les doses sont importantes, les administrer sur plusieurs jours. Dose maximale de 3 000 µg suffisante dans le cas d'importantes transfusions incompatibles, indépendamment du fait que le volume de transfusion soit > 300 mL de sang Rh(D)-positif.

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse ou intramusculaire sauf en cas de troubles hémorragiques contre-indiquant la voie IM où seule la voie IV est possible.



5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
RHOPHYLAC®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Injection lente.
- Pour une dose importante (> 2 mL pour les enfants ou > 5 mL pour les adultes) à administrer en IM, fractionner les doses et administrer en différents sites.
- Patients en surpoids (IMC ≥ 30), l'administration IV est recommandée.

7 • Précautions d'emploi

- Amener le produit à température ambiante ou corporelle avant utilisation.
- La dose à administrer doit être ajustée en cas d'hémorragie foeto-maternelle importante ou de transfusions incompatibles.
- Patient sous surveillance 20 min au moins après administration.
- Concentration en IgA à la limite inférieure de la détection de 5 µg/mL, mais peut contenir des traces d'IgA.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium : max 11,5 mg (0,5 mmol) par seringue.

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Voie IM contre-indiquée en cas de thrombocytopénie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase.



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Immunoglobulines anti-tétanique IM

- **GAMMATÉTANOS®** (LFB BIOMÉDICAMENTS)

1 • Présentation

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMÉDICA- MENTS	GAMMATÉ- TANOS®	125	2	250	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prophylaxie du tétanos.
- Traitement du tétanos déclaré.

3 • Posologie

- **Traitement du tétanos déclaré** : 3 000 à 6 000 UI.
- **Prophylaxie du tétanos** en cas de plaie souillée et vaccination incomplète, trop ancienne ou inconnue (adultes, enfants, nouveau-nés, prématurés) : 250 UI ou 500 UI si plaie infectée ou blessure datant de plus de 24 h ou adulte de plus de 80 kg. Associer la vaccination contenant la valence tétanique.

Les recommandations de prise en charge des plaies en fonction du type de blessures ont été actualisées en 2016 selon l'avis du HCSP du 19 février 2016.

Type de blessure	Personne à jour de ses vaccinations selon le calendrier vaccinal en vigueur*	Personne non à jour
Mineure, propre	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Administration immédiate d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.
Majeure** ou susceptible d'avoir été contaminée par des germes d'origine tellurique	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Dans un bras, immunoglobuline tétanique humaine 250 UI. Dans l'autre bras, administration d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.

* Personnes âgées de moins de 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de vingt ans. Personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de dix ans.

** Plaie majeure : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement.



4 • Voie d'administration

- Voie intramusculaire.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
GAMMATÉTANOS®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	2 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Injection lente.
- Après injection, masser légèrement le point d'injection.
- **Si contre-indication de la voie IM** (trouble de la coagulation)
 - voie sous-cutanée avec compression manuelle au point d'injection.
- Si dose > à 4 mL, administration fractionnée en plusieurs points.

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas injecter par voie intraveineuse ni par voie intrarachidienne.
- Après introduction de l'aiguille et avant injection, s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin en aspirant légèrement.
- Pas de contre-indication à la vaccination anti-tétanique à condition de ne pas effectuer les 2 injections au même site.

8 • Contre-indication

- Compte tenu de la gravité du tétanos, il n'y a pas de contre-indications absolues.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIANE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Immunoglobulines anti-HBs IV

- **IVheBex®** (LFB BIOMÉDICAMENTS)

1 • Présentation

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMÉDICA- MENTS	IVheBex®	50	100	5 000	Solution	EPPI Système de transfert avec un event muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm), perfuseur (filtre 15 µm)

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention de la récurrence de l'hépatite B après transplantation hépatique chez les patients porteurs de l'Ag HBs.

3 • Posologie

- 10 000 UI le jour de l'intervention en péri-opératoire puis 10 000 UI tous les jours pendant les 7 jours suivant la transplantation puis 10 000 UI autant que nécessaire, afin d'assurer un taux sérique d'Ac Anti-HBs de 100 à 150 UI/L chez les patients négatifs à la recherche d'ADN du VHB et de 500 UI/L chez les patients positifs. Chez l'enfant, ajuster la dose à la surface corporelle (10 000 UI/1,73 m²).
- Associer à la vaccination.

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
IVheBex®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	24 h	< 25°C

- Ne pas congeler.



6 • Débit d'administration

- Pendant la 1^{ère} demi-heure : 1 mL/kg/h.
- Augmenter progressivement le débit
 - ne pas dépasser 4 mL/kg/h.

7 • Précautions d'emploi

- Diabète latent : une glycosurie passagère peut survenir.
- En cas de diabète ou de régime hypoglycémique : tenir compte de la teneur en sucre (Saccharose : 27,5 mg/mL et Glucose : 7,5 mg/mL).
- Patient sous surveillance au moins 20 min après la fin de la perfusion.

Remarques

- La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.
- Ne pas utiliser une solution trouble ou contenant un dépôt.

8 • Contre-indications

- Sujet présentant un déficit en IgA et des Ac circulants anti-IgA.
- Hypersensibilité à l'un des composants de la préparation : trace de pepsine d'origine porcine.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIANE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Immunoglobulines anti-HBs IM

- IMMUNOGLOBULINE HEPATITE B IM-LFB® (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDI- CAMENTS	IMMUNO- GLOBULINE HEPATITE B IM-LFB®	100	1	100	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie
			5	500		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention et immunoprophylaxie de l'hépatite B.

3 • Posologie

- Prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né de mère porteuse du virus de l'hépatite B : 30-100 UI/kg, dès la naissance et à renouveler jusqu'à protection active par les anticorps.
- Immunoprophylaxie de l'hépatite B chez les hémodialysés : 8-12 UI/kg avec un maximum de 500 UI.
- Prévention de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez un sujet non immunisé : minimum 500 UI dès que possible après l'exposition et de préférence dans les 24-72 h. Il est fortement conseillé d'associer une vaccination contre le virus de l'hépatite B.

4 • Voie d'administration

- Voie intramusculaire stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
IMMUNOGLOBULINE HEPATITE B IM-LFB®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.



6 • Débit d'administration

- Lorsque de grands volumes sont nécessaires (> 2 mL chez les enfants ou > 5 mL chez les adultes), il est recommandé de fractionner la dose et de l'administrer en plusieurs sites.

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas injecter par voie intraveineuse (risque de choc) ni par voie intrarachidienne.
- Après introduction de l'aiguille et avant injection, s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin en aspirant légèrement.
- Si contre-indication à la voie IM, il est recommandé d'utiliser la forme IV, **IVheBex®** à 5 000 UI/100 mL.

8 • Contre-indication

- Sujet présentant un déficit en IgA et des Ac circulants anti-IgA.



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Immunoglobulines anti-HBs SC

- **ZULECTRA®** (Biotest PHARMA GmbH)

1 • Présentation

Labo-ratoire	Spécialité	Concen-tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Biotest PHARMA GmbH	ZULECTRA®	500	1	500	Solution injectable	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention chez l'adulte de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB \geq 6 mois après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B.

3 • Posologie

- Patients ayant un poids corporel $<$ 75 kg : 500 UI (1 mL)/semaine.
- Patients ayant un poids corporel \geq 75 kg : 1000 UI (2 fois 1 mL)/semaine. Avant l'instauration du traitement sous-cutané par **ZULECTRA®**, les taux sériques d'anti-HBs doivent être stabilisés par une Ig de l'Hépatite B IV (taux \geq 300-500 UI/L). La 1^{ère} dose de **ZULECTRA®** doit être administrée approximativement 14 à 21 jours après l'administration d'Ig IV une fois les taux sériques d'anti-HBs stabilisés (couverture anti-HBs adéquate pendant la transition voie IV- voie SC).
La dose de **ZULECTRA®** peut être adaptée jusqu'à 1 000 UI/semaine afin de maintenir un taux sérique d'anti-HBs $>$ 100 UI/L pour des patients négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB.

4 • Voie d'administration

- Voie sous cutanée stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
ZULECTRA®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	2 ans	Prêt à l'emploi

- Solution limpide d'incolore à jaune pâle jusqu'à brun clair.
- Ne pas congeler.



6 • Débit d'administration

- Injecter lentement pour éviter les complications.

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas injecter par voie intravasculaire (risque de choc).
- L'administration de **ZULECTRA**® peut interférer avec le développement d'une réponse immunitaire aux vaccins à base de virus vivants atténués pendant 3 mois. Si l'administration de **ZULECTRA**® est indispensable dans les 3 à 4 semaines suivant la vaccination, une revaccination doit être effectuée 3 mois après l'administration de **ZULECTRA**®.

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité à l'un des constituants et aux immunoglobulines humaines.



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIÈNE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Immunoglobulines anti-rabique IM

- **IMOGAM RAGE®** (Sanofi Pasteur)

L'usage de cette Ig humaine rabique est réservé aux centres anti-rabiques.

1 • Présentation

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Sanofi Pasteur	IMOGAM RAGE®	150	2	300	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prophylaxie post-exposition de l'infection par le virus de la rage consécutive à une griffure ou une morsure infligée par un animal soupçonné d'être enragé, ou toute autre blessure, par exemple une contamination de la muqueuse par la salive de cet animal. Cette Ig humaine doit toujours être utilisée en association avec un vaccin rabique, selon les recommandations nationales et/ou de l'OMS. L'administration doit être réalisée sous contrôle médical dans un centre anti-rabique spécialisé.

Remarques

il existe un autre médicament ni MDS ni analogue recombinant indiqué dans la prophylaxie post exposition par le virus de la rage : FAVIRAB.

3 • Posologie

- La dose d'Ig rabique doit être administrée au plus tôt après l'exposition et ne doit pas être injectée après le 7^{ème} jour du traitement vaccinal : 20 UI/kg poids corporel, en association avec un schéma vaccinal complet (Guide pour l'immunisation en post exposition : vaccination et immunoglobulines 2016 - Haut Conseil de la Santé Publique - HCSP).

4 • Voie d'administration

- Voie intramusculaire. S'il existe une contre-indication à la voie intramusculaire, l'administration par voie sous-cutanée est possible.



5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
IMOGAM RAGE®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	Prêt à l'emploi

- Dilution possible dans du NaCl 0,9 %.
- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Il est préférable d'administrer l'Ig en IM lente sur le site de la blessure : elle doit être infiltrée soigneusement et en profondeur dans et autour de la blessure, préalablement nettoyée et désinfectée. Chez les enfants, la dose peut être diluée dans du NaCl 0,9 % pour permettre un volume suffisant pour une bonne infiltration autour de la plaie. L'immunoglobuline et le vaccin doivent être administrés en deux sites anatomiques différents.
- Tout surplus doit être injecté par voie IM au niveau d'un site anatomique distant de celui utilisé pour injecter le vaccin.

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas injecter par voie intraveineuse (risque de choc).
- Après introduction de l'aiguille et avant injection, s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin en aspirant légèrement.

8 • Contre-indication

- Aucune CI absolue compte tenu du risque mortel lié à la rage.

Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIANE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Immunoglobulines anti-varicelle zona IV

- **VARITECT® CP** (Biotest, distribué par INRESA)
ATU nominative

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volum (mL)	Quantité/ seringue (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Biotest (INRESA)	VARITECT® CP	25 (ou 0,1 g/mL)	5	125 (ou 0,5 g)	Solution	Prêt à l'emploi
			20	500 (ou 2 g)		
			50	1 250 (ou 5 g)		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement préventif de la varicelle après exposition chez certains patients à risque.
- Traitement curatif des formes sévères de varicelle ou de zona chez les sujets immunodéprimés après échec de aciclovir IV seul ([https://ansm.sante.fr/ATU /varitect](https://ansm.sante.fr/ATU/varitect)).

3 • Posologie

- 25 UI/kg à débiter dans les 96 heures suivant l'exposition au VZV.
- Prévention de la varicelle après contact avec des malades : 5-25 UI/kg dans les 96 heures et dans un délai maximal de 10 jours après l'exposition.
- Traitement du zona : 25-50 UI/kg.

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
VARITECT® CP	2°C à 8°C	date qui figure sur l'emballage	Prêt à l'emploi



6 • Débit d'administration

- Débit initial de 0,1 mL/kg/h pendant 10 minutes. Si la tolérance est satisfaisante le débit est augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 1 mL/kg/h.

7 • Précautions d'emploi

- Des complications éventuelles peuvent être souvent évitées, si :
 - le patient ne montre pas d'hypersensibilité envers les immunoglobulines humaines,
 - le produit est administré lentement (0,1 mL/kg de poids corporel/h) (les effets indésirables ont tendance à augmenter lorsque la vitesse de perfusion est plus rapide),
 - le patient est surveillé étroitement pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler le moindre symptôme d'un effet indésirable.

8 • Contre-indications

- Sujet présentant un déficit en IgA et avec des Ac circulants anti-IgA.
- Hypersensibilité envers tout composant du produit.



Immunoglobulines

Immunoglobulines humaines spécifiques

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
EPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIÈNE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Immunoglobulines anti-CMV IV

- **CYTOTECT® CP** (Biotest)
ATU nominative

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Biotest	CYTOTECT® CP	100	10	1 000	Solution	Prêt à l'emploi
			50	5 000		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention des infections à CMV chez les patients immunodéprimés en particulier après une greffe d'organe.
- Prophylaxie ou traitement d'une infection à cytomégalovirus.

3 • Posologie

- Prophylaxie : 1 mL/kg (soit 100 UI/kg) à J0 puis 1 mL/kg réparties en 6 doses à 2 à 3 semaines d'intervalle.
- Traitement : 4 mL/kg (soit 400 UI/kg) à J0, J4 et J8 puis 2 mL/kg (soit 200 UI/kg) à J12, J16.

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
CYTOTECT® CP	2°C à 8°C	date qui figure sur l'emballage	Prêt à l'emploi

6 • Débit d'administration

- Débit initial 0,08 mL/kg/h. Si bonne tolérance, augmentation progressive jusqu'à 0,8 mL/kg/h.



7 • Précautions d'emploi

- Mesures à prendre immédiatement en cas de réaction d'intolérance.

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines comme par exemple dans certaines déficiences acquises en IgG ou IgA.



Immunoglobulines

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS



Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

Le facteur VIII agit comme cofacteur du facteur IX activé afin d'activer le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine. La prévalence de l'hémophilie A est de 1/10 000 naissances, la transmission est récessive et liée à l'X.

Plasmatique :

- **FACTANE®** (Facteur VIII Humain, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **HAEMATE P®** (Facteur VIII et Facteur Willebrand Humain, CSL Behring) ATU nominative
- **OCTANATE®** (Facteur VIII Humain, Octapharma)
- **OCTANATE LV®** (Facteur VIII Humain, Octapharma)

Recombinant :

- **ADVATE®** (Octocog alfa, Shire-Takeda)
- **AFSTYLA®** (Lonoctocog alfa, CSL BERHING)
- **ELOCTA®** (Efmoroctocog alfa, Sobi)
- **KOVALTRY®** (Octocog alfa, Bayer Healthcare)
- **NOVOEIGHT®** (Turoctocog alfa, Novo Nordisk)
- **NUVIQ®** (Simoctocog alfa, Octapharma)
- **REFACTO AF®** (Moroctocog alfa, Pfizer)

Avertissement : les spécialités pharmaceutiques de facteurs anti hémophiliques présentées bénéficient d'une AMM et d'un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

1 • Présentations

FVIII plasmatiques :

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon/ (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	FACTANE®	100	2,5	250	Poudre	EPTI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			5	500		
		200	5	1 000		
			10	2 000		



Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

Labo-ratoire	Spécialité	Concen-tration (UI/mL)	Volum-e (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL Behring	HAEMATE P®	50	5	FVIII : 250 VWF:RCo : 600	Poudre	EPPI
		50	10	FVIII : 500 VWF:RCo : 1 200		
		66,6	15	FVIII : 1000 VWF:RCo : 2 400		
Octapharma	OCTANATE®	50	5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
		100	10	500		
			10	1 000		
	OCTANATE LV®	100	5	500		
		200	5	1 000		

FVIII recombinant :

Labo-ratoire	Spécialité	Caractéris-tique	Concen-tration (UI/mL)	Volum-e (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Shire-Takeda	ADVATE®	Cellule CHO rFVIII pleine longueur	125	2	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Baxject II
			250		500		
			500		1 000		
			750	1 500			
			400	2 000			
			600	3 000			
CSL Behring	AFSTYLA®	Cellule CHO rFVIII simple chaîne	100	2,5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			200		500		
			400		1 000		
			300	1 500			
			400	2 000			
			500	2 500			
600	3 000						
Sobi	ELOCTA®	Cellule HEK 293 rFVIII pleine longueur Fusion fragments Fc d'Ig	83	3	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille
			167		500		
			250		750		
			333		1 000		
			500		1 500		
			667		2 000		
			1 000		3 000		
1 333	4 000						



Labo- raire	Spécialité	Caractéris- tique	Concen- tration (UI/mL)	Volum (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Bayer Healthcare	KOVALTRY®	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	100	2,5	250	Poudre	EPI Seringue pré-remplie de solvant, Dispositif de reconstitution sans aiguille
			200		500		
			400		1 000		
			400	2 000			
			600	3 000			
Novo Nordisk	NOVOEIGHT®	Cellule CHO rFVIII tronqué/ déléte	62,5	4	250	Poudre	NaCl Seringue pré-remplie de solvant, Dispositif de reconstitution sans aiguille
			125		500		
			250		1 000		
			375		1 500		
			500		2 000		
750	3 000						
Octapharma	NUWIQ®	Cellule HEK 293 rFVIII tronqué/ déléte	100	2,5	250	Poudre	EPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			200		500		
			400		1 000		
			800		2 000		
Pfizer	REFACTO AF®	Cellule CHO rFVIII tronqué/ déléte	62,5	4	250	Poudre	NaCl Poudre et solvant en seringue pré-remplie FuseNGo
			125		500		
			250		1 000		
			500		2 000		
			750		3 000		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez des patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).
- L'AMM des FVIII comprend :
 - Le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile A sans inhibiteur,
 - Le traitement de l'accident hémorragique ou de la chirurgie chez l'hémophile A avec un taux d'inhibiteur inférieur à 5 Unité Bethesda (UB),
 - les prophylaxies à court, moyen et long terme,
 - le traitement des conductrices d'hémophilie à taux de facteur VIII bas ne répondant pas à la desmopressine (**MINIRIN**®) ou pour lesquelles la desmopressine est contre indiquée,
 - l'utilisation conjointe avec facteur Von Willebrand lorsque le facteur VIII est inférieur à 40 %.
- Induction d'un état de tolérance immune en cas d'apparition d'un inhibiteur (indication dans l'AMM pour **FACTANE**® et hors AMM/hors RTU pour tous les autres spécialités pharmaceutiques de facteurs VIII).
- Pour **HAEMATE P**®, l'ATU nominative est octroyée par l'ANSM dans le cadre de l'initiation d'une tolérance immune à l'issue de plusieurs tentatives



Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

de conduite de tolérances immunes avec des spécialités pharmaceutiques de facteur VIII disponibles en France qui demeurent infructueuses. La présence concomitante de facteur Willebrand avec le facteur VIII dans la formulation d'**HAEMATE P®** est un élément de différenciation qui peut être recherché par le prescripteur dans ces situations d'échec de tolérisation.

3 • Posologie

- En pratique, l'injection d'1 UI/kg de facteur VIII entraîne une augmentation d'environ 2 % du taux de facteur VIII circulant (on parle de taux de récupération qui est égal à 2 pour le FVIII).

Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de F VIII (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n*

* n = taux de récupération observé.

- La posologie est calculée en fonction du niveau du risque hémorragique de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical. Le niveau du risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre, les doses et la durée de substitution comme suggéré dans le tableau ci-dessous.**

Niveau du risque hémorragique/ Type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de facteur VIII à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
Risque hémorragique mineur : hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	30-50	A titre indicatif : 15 à 20 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome	50-80	A titre indicatif : 25 à 40 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	80-110	A titre indicatif : 50 à 70 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	50-80	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-100	Renouveler l'injection toutes les 8, 12 puis 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur VIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL)

** Recommandation selon WFH 2012, Hanley, 2017.



- **En prophylaxie** : les schémas posologiques selon les recommandations françaises sont décrits dans le tableau ci-dessous pour les FVIII à demi vie standard.

Palier de prophylaxie	Dose/Schéma posologique
1 ^{er} palier	50 UI/kg, une fois par semaine
2 ^{ème} palier	30 UI/kg, deux fois par semaine (jours fixes)
3 ^{ème} palier	soit 30 UI/kg trois fois par semaine (jours fixes) soit 30 UI/kg toutes les 72 heures (tous les 3 jours)
4 ^{ème} palier	25 à 30 UI/kg toutes les 48 heures

Référence : Meunier S *et al.*, Arch Pediatr, 2009;16:1571-8.

L'intensification s'effectue palier par palier, dès la survenue d'une nouvelle hémarthrose. La désescalade ne s'envisage qu'après une année sans hémarthrose, sous-réserve de l'intégrité clinique et radiologique des 6 articulations principales. Pour les paliers 3 et 4 (hémophilie A) une insuffisance d'efficacité clinique fait vérifier les paramètres pharmacocinétiques, notamment pour vérifier que le taux de facteur VIII (FVIII) ou IX (FIX) résiduel est détectable, alors que cela n'est pas nécessaire pour les paliers inférieurs ou en cas d'efficacité clinique.

Le schéma posologique de l'**ELOCTA**® est décrit dans les RCP comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	Prophylaxie à long terme
ELOCTA®	80 UI/kg tous les 2 à 5 jours

- **Pour les patients avec inhibiteur** :

Dans le cadre de l'induction d'une tolérance immune (ITI) : les schémas posologiques sont fonction du titre de l'inhibiteur exprimé en unité Bethesda (UB) et de son évolution dans le temps.

Titre de l'inhibiteur (UB)	Doses préconisées à adapter selon le contrôle biologique de l'inhibiteur	Modalités d'administration
Initiation taux 0,6 à 5 UB	50 UI/kg/j 3 fois/semaine à 100 UI/kg/j tous les jours	L'ITI doit être initiée dès que possible
Taux > 5 UB	50-100 UI/kg/j 3 fois/semaine à 300 UI/kg/j tous les jours	
Après disparition de l'inhibiteur, taux de récupération et demi-vie normalisés	100 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j tous les 2 jours puis traitement prophylactique	En paliers mensuels 3 fois/semaine pendant au moins 1 an

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.



Facteurs de coagulation

Facteurs VIII antihémophiliques A

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution	
		2 à 8°C	8°C à 25°C	Durée max.	T°C
ADVATE®	2 à 8°C	2 ans	6 mois*	3 h	≤ 25°C
AFSTYLA®	2 à 8°C	3 ans	3 mois	48 h	≤ 25°C
ELOCTA®	2 à 8°C	3 ans	6 mois* ≤ 30°C	6 h	≤ 30°C
FACTANE®	2 à 8°C	3 ans	6 mois*	3 h	≤ 25°C
HAEMATE P®	≤ 25°C		3 ans	48 h	≤ 25°C
KOVALTRY®	2 à 8°C	30 mois	12 mois*	3 h	25°C
NOVOEIGHT®	2 à 8°C	30 mois	9 mois ≤ 30°C* 3 mois 30 à 40°C*	24 h 4 h	2 à 8°C ≤ 40°C
NUWIQ®	2 à 8°C	2 ans	1 mois*	24 h	25°C
OCTANATE® OCTANATE LV®	2 à 8°C		2 ans	Administration immédiate	
REFACTO AF®	2 à 8°C	3 ans	3 mois*	3 h	≤ 25°C

* Sans être à nouveau réfrigéré.

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
ADVATE®	10
AFSTYLA®	10
ELOCTA®	10
FACTANE®	4
HAEMATE P®	4
KOVALTRY®	2
NOVOEIGHT®	2
NUWIQ®	4
OCTANATE® OCTANATE LV®	3
REFACTO AF®	4



7 • Précautions d'emploi

- Ce type de traitement doit être prescrit et surveillé par un spécialiste de l'hémophilie.
- Des examens biologiques peuvent être nécessaires pour vérifier que le taux plasmatique de facteur VIII souhaité est bien atteint.
- Il est également préconisé de rechercher la présence d'un inhibiteur à l'aide de tests spécifiques.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
ADVATE®	2	10 mg
	5	
AFSTYLA®	2,5	17,5 mg
	5	35 mg
ELOCTA®	3	14 mg
HAEMATE P®	5	13 mg
	10	26 mg
	15	52,5 mg
KOVALTRY®	2,5	1,86 mg
	5	3,59 mg
NOVOEIGHT®	4	28 mg
NUWIQ®	2,5	18,4 mg
OCTANATE®	5	23 mg
	10	40 mg
OCTANATE LV®	5	40 mg
REFACTO AF®	4	29 mg

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.

Facteurs de coagulation

Facteurs IX antihémophiliques B

Le facteur IX activé en présence du facteur VIII activé active le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine. La prévalence de l'hémophilie B est de 1/50 000 naissances, la transmission est récessive et liée à l'X.

Plasmatique :

- **BETAFACT®** (Facteur IX humain, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **MONONINE®** (Facteur IX humain, CSL Behring)
- **OCTAFIX®** (Facteur IX humain, Octapharma)

Recombinant :

- **ALPROLIX®** (Eftrenonacog alfa, Sobi)
- **BENEFIX®** (Nonacog alfa, Pfizer)
- **IDELVION®** (Albutrepenonacog alfa, CSL Behring)
- **RIXUBIS®** (Nonacog gamma, Shire-Takeda)

Avertissement : les spécialités pharmaceutiques de facteurs anti hémophiliques présentées bénéficient d'une AMM et d'un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

1 • Présentations

FIX plasmatiques :

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	BETAFACT®	100	5	500	Poudre	EPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
		100	10	1 000		
CSL Behring	MONONINE®	100	10	1 000		
Octapharma	OCTAFIX®	50	5	500		
		100	10	1 000		



FIX recombinants :

Labo- ra- toire	Spécialité	Caracté- ristique	Concen- tration (UI/mL)	Vo- lume (mL)	Quan- tité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
SOBI	ALPROLIX®	rFIX pleine longueur Fusion frag- ments Fc d'IG Cellule CHO	50	5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille
			100		500		
			200		1 000		
			400		2 000		
			600		3 000		
Pfizer	BENEFIX®	rFIX pleine longueur Cellule CHO	50	5	250	Poudre	NaCl (0.234 %) Seringue préremplie FuseNGo
			100		500		
			200		1 000		
			400		2 000		
			600		3 000		
CSL Behring	IDELVION®	rFIX pleine longueur Fusion albumine Cellule CHO	100	2,5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			200		500		
			400		1 000		
			400	5	2 000		
Shire-Takeda	RIXUBIS®	rFIX pleine longueur Cellule CHO	50	5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Baxject II
			100		500		
			200		1 000		
			400		2 000		
			600		3 000		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement et prévention des hémorragies chez des patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).
- L'AMM comprend :
 - le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile B sans inhibiteur,
 - le traitement de l'accident hémorragique ou de la chirurgie chez l'hémophile B avec inhibiteur avec un taux inférieur à 5 UB (Unités Bethesda),
 - les prophylaxies à court, moyen et long terme,
 - le traitement des conductrices d'hémophilie à taux de facteur IX à taux bas.



Facteurs de coagulation

Facteurs IX antihémophiliques B

3 • Posologie

- En pratique, l'injection d'1 U/kg de facteur IX entraîne une augmentation d'environ 0,8 à 1 % le taux de facteur IX circulant (on parle de taux de récupération qui est égal entre 0,8 et 1 pour le FIX).

Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FIX (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n*

* n = taux de récupération observé.

- La posologie est calculée en fonction du niveau du risque hémorragique de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical. Le niveau du risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre, la dose et la durée de substitution comme suggéré dans le tableau ci-dessous pour un FIX à demi vie standard.

Niveau du risque hémorragique/ Type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de facteur IX à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
Risque hémorragique mineur : début hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	30-50	A titre indicatif : 30 à 40 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome	50-80	A titre indicatif : 40 à 80 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	80-110	A titre indicatif : 80 à 100 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	50-80	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-110	Cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur IX plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL)

** Recommandation selon WFH 2012, Schved, 2008.

- En prophylaxie : Taux plasmatique > 2 % (à titre indicatif 20-40 UI/kg tous les 3 à 4 jours) pour les FIX à demi vie normale. Pour les FIX à demi vie allongée, les essais cliniques ont permis de valider les schémas posologiques présentés dans les tableaux ci-contre.



Palier de prophylaxie	Dose/Schéma posologique
1 ^{er} palier	70 UI/kg, une fois par semaine
2 ^{ème} palier	soit 50 UI/kg deux fois par semaine (jours fixes) soit 50 UI/kg toutes les 96 heures (4 jours)
3 ^{ème} palier	50 UI/kg toutes les 72 heures

Référence : Meunier S *et al.*, Arch Pediatr, 2009;16:1571-8.

L'intensification s'effectue palier par palier, dès la survenue d'une nouvelle hémarthrose. la désescalade ne s'envisage qu'après une année sans hémarthrose, sous-réserve de l'intégrité clinique et radiologique des 6 articulations principales. Pour les paliers 2 et 3 (hémophilie B) une insuffisance d'efficacité clinique fait vérifier les paramètres pharmacocinétiques, notamment pour vérifier que le taux de facteur VIII (FVIII) ou IX (FIX) résiduel est détectable, alors que cela n'est pas nécessaire pour les paliers inférieurs ou en cas d'efficacité clinique.

Les schémas posologiques des FIX à demi-vie allongée sont décrits dans les RCP comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	Prophylaxie à long terme
ALPROLIX®	50 UI/kg 1 fois/semaine en ajustant la dose en fonction de la réponse du patient ou 100 UI/kg 1 fois tous les 10 j en ajustant l'intervalle en fonction de la réponse du patient. Chez certains patients, lorsque les saignements sont bien contrôlés, un allongement de traitement à 14 jours ou plus peut être possible. Enfant < 12 ans : dose initiale recommandée de 50-60 UI/kg tous les 7 j.
IDELVION®	Doses usuelles : 35 à 50 UI/kg 1 fois/semaine. Certains patients bien contrôlés par 1 dose/sem., peuvent être traités avec un maximum de 75 UI/kg sur un intervalle de 10 à 14 j. Enfant < 12 ans : 35 à 50 UI/kg 1 fois/semaine.

• Patients avec inhibiteur :

Si le titre de l'inhibiteur est inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) dans certaines situations cliniques, une saturation de l'inhibiteur peut être obtenue en augmentant les doses injectées.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.



Facteurs de coagulation

Facteurs IX antihémophiliques B

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution	
		2 à 8°C	8°C à 25°C	Durée max.	T°C
ALPROLIX®	2 à 8°C	4 ans	6 mois ≤ 30°C	6 h	≤ 30°C
BENEFIX®	≤ 30°C	2 ans		3 h	≤ 30°C
BETAFACT® 100 UI/mL	2 à 8°C	30 mois	6 mois*	12 h	≤ 25°C
IDELVION®	≤ 25°C	3 ans		8 h	≤ 25°C
MONONINE®	2 à 8°C	24 mois	1 mois ≤ 25°C*	24 h	≤ 25°C
OCTAFIX®	≤ 25°C	2 ans		24 h	2 à 8°C
RIXUBIS®	≤ 30°C	2 ans	6 mois	3 h	≤ 30°C

* Sans être à nouveau réfrigéré.

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
ALPROLIX®	10
BENEFIX®	4
BETAFACT®	4
IDELVION®	5
MONONINE®	2
OCTAFIX®	3
RIXUBIS®	10

7 • Précautions d'emploi

- Ce type de traitement doit être prescrit et surveillé par un spécialiste de l'hémophilie.
- L'administration IV lente doit être impérativement stoppée en cas de phénomène immuno-allergique. Un traitement symptomatique de ce phénomène doit être mis en place.



- Chez le jeune enfant hémophile B sévère, des phénomènes d'allergie peuvent survenir lors des premières injections de FIX, ce qui fait recommander par certains d'effectuer les 20 premières injections de FIX en milieu hospitalier. Ces réactions allergiques sont souvent concomitantes de l'apparition d'inhibiteur.
- Il y a un risque élevé de réaction anaphylactique grave et de néphropathie lors d'injections de FIX chez l'hémophile B avec inhibiteur. Dans ce cas, le traitement ne peut être envisagé que dans un centre spécialisé et en milieu hospitalier.
- Des examens biologiques peuvent être nécessaires pour vérifier que le taux plasmatique de facteur IX souhaité est bien atteint.
- Il est également préconisé de rechercher la présence d'un inhibiteur à l'aide de tests spécifiques.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
ALPROLIX®	5	6,4 mg
BENEFIX®	5	13 mg
BETAFACT® 50 UI/mL	5	13 mg
BETAFACT® 100 UI/mL	5	26 mg
	10	52 mg
IDELVION®	2,5	13 mg
	5	26 mg
MONONINE®	10	jusqu'à 20,3 mg
OCTAFIX®	5	jusqu'à 69 mg
	10	jusqu'à 138 mg
RIXUBIS®	5	19 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité aux protéines de hamster (**BENEFIX®**, **RIXUBIS®**, **IDELVION®**, **ALPROLIX®**).
- Antécédent de thrombocytopénie induite par l'héparine (type II). (**OCTAFIX®**, **BETAFACT®**).
- Risque élevé de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée (**MONONINE®**).

Facteurs de coagulation

Concentrés de complexe prothrombique activé,

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIANE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

L'incidence cumulative (c'est-à-dire le risque à vie) d'apparition d'un inhibiteur dans le cas de l'hémophilie A sévère est de 20 à 30 % et d'environ 5 à 10 % dans le cas de l'hémophilie modérée ou mineure. Pour l'hémophilie B, l'apparition d'un inhibiteur survient chez moins de 5 % des personnes atteintes.

Plasmatique :

- **FEIBA®** (Complexe prothrombique activé, Shire-Takeda)

Recombinant :

- **NOVOSEVEN®** (Eptacog alfa, Novo Nordisk)
- **OBIZUR®** (Susoctocog alfa, Shire-Takeda)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Caractéristiques	Concentration	Volume (mL)	Quantité/flacon	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Shire-Takeda	FEIBA®	FII, FVII activé, FIX, FX et trace de FVIIIc Plasmatiques	50 U/mL	10	500 U	Poudre	EPII Seringue plastique, set de perfusion et système de transfert sans aiguille Baxject II HI-FLOW
				20	1 000 U		
				50	2 500 U		
Novo Nordisk	NOVOSEVEN®	Facteur VII activé Recombinant Cellule BHK	1mg/mL	1	1 mg	Poudre	NaCl Adaptateur sans aiguille fourni dans un kit d'injection
				2	2 mg		
				5	5 mg		
				8	8 mg		
Shire-Takeda	OBIZUR®	Facteur VIII porcin recombinant dépourvu du domaine B Cellule BHK	500 U/mL	1	500 U	Poudre	EPII Adaptateur sans aiguille fourni avec une seringue préremplie dans le kit d'injection

2 • Utilisations thérapeutiques

FEIBA® :

- Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.



facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin

- En cas d'échec de traitement par le facteur VIIa dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophile B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX.
- Traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-FVIII.

NOVOSEVEN® :

- Traitement et prévention des accidents hémorragiques survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes suivants :
 - Patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 unités Bethesda (UB),
 - Patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnétique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible,
 - Patients ayant une hémophilie acquise,
 - Patients ayant un déficit congénital en facteur VII, (les formes sévères de déficit constitutionnel en FVII sont celles pour lesquelles le taux en FVII est inférieur à 2 %. Les taux supérieur à 20 % ne nécessitent pas de substitution)*,
 - Patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps anti GPIIb-IIIa et/ou anti HLA, présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires.
- Traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs, hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique : Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) juillet 2017.

OBIZUR® :

- Traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise due aux anticorps contre le facteur VIII. Ce traitement est indiqué chez les adultes.

3 • Posologie

FEIBA® : 50 à 100 U/kg, 2 à 3 fois/j.

Ne pas dépasser 200 U/kg/24 h et 100 U/kg/injection.

NOVOSEVEN® :

- En cas d'hémophilie avec inhibiteur : dose initiale 90 µg/kg en bolus IV à répéter toutes les 2-3 h jusqu'à hémostase puis espacer les injections. Épisodes hémorragiques mineurs à modérés : possibilité d'injection unique de 270 µg/kg.
- En cas de déficit en facteur VII : 15 à 30 µg/kg toutes les 4 à 6 heures.
- En cas de thrombasthénie de Glanzmann avec immunisation plaquettaire : 80 - 120 µg/kg toutes les deux heures pour au moins trois injections.



Facteurs de coagulation

Concentrés de complexe prothrombique activé,

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIANE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

- En cas de prophylaxie* : dose initiale recommandée de 90 µg/kg/jour. En cas d'inefficacité clinique, la posologie de **NOVOSEVEN**® sera adaptée à la réponse clinique en augmentant la dose par palier en ne dépassant pas 270 µg/kg/j.

* Recommandation Temporaire d'Utilisation : juillet 2017.

OBIZUR® :

- Dose initiale de 200 U/kg avec surveillance du taux de FVIII et de l'état clinique du patient 30 minutes après la première injection et 3 heures après l'administration d'**OBIZUR**®.
- Schéma posologique préconisé à la dose initiale :

Type d'hémorragie	Activité cible du FVIII	Dose initiale (U/kg)	Dose ultérieure	Fréquence et durée de la posologie ultérieure
Hémorragie légère à modérée du muscle superficiel sans atteinte neurovasculaire et saignement des articulations	> 50 %	200	Titrer les doses en fonction de la réponse clinique et pour conserver une activité minimale cible du FVIII	Dose toutes les 4 à 12 heures dont la fréquence est ajustée en fonction de la réponse clinique et de l'activité mesurée du FVIII
Hémorragie intramusculaire, rétropéritonéale, gastro intestinale, intracrânienne majeure, modérée à sévère	> 80 %			

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
FEIBA ®	≤ 25°C	2 ans	3 h	25°C
NOVOSEVEN ®	≤ 25°C	3 ans	6 h 24 h	25°C 5°C*
OBIZUR ®	2 à 8°C	30 mois	3 h	2 à 8°C

* La stabilité physico-chimique d'un mélange du contenu de plusieurs flacons dans une seringue en polypropylène est de 24 heures à 25°C. Cela permet en milieu hospitalier et selon les recommandations des RCP une utilisation en bolus à l'aide d'un pousse seringue électrique.

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**



Facteurs de coagulation

facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin

- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

- **FEIBA®** : 2 U/kg/min. administration par injection à la seringue ou perfusion.
- **NOVOSEVEN®** : administration en bolus intraveineux de 2 à 5 mn, ne pas administrer en goutte-à-goutte.
- **OBIZUR®** : maximum 1 à 2 mL/min.

7 • Précautions d'emploi

- Risque potentiel de complications thrombo-emboliques et CIVD, en particulier chez les patients recevant des doses élevées.
- **FEIBA®** : ne pas dépasser 200 U/kg/24 h et 100 U/kg/injection.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
FEIBA®	20	81,75 mg
OBIZUR®	1	4,4 mg

Remarques

NOVOSEVEN® : ne pas laisser en attente dans la seringue en matière plastique, administration immédiate.

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Signes biologiques et/ou cliniques de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (**FEIBA®**).
- Signes biologiques, histologiques et/ou cliniques spécifiques d'une insuffisance hépatique (qui majorerait le risque de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) en raison de la clairance diminuée des facteurs activés) (**FEIBA®**).
- Risque potentiel de complications thrombotiques, notamment cardiovasculaires (**FEIBA®**).
- Hypersensibilité aux protéines de hamster (**OBIZUR®**).



Facteurs de coagulation

Anticorps monoclonal

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIANE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

L'emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui mime l'action du FVIIIa, en se liant au facteur IXa et X pour restaurer sa fonction nécessaire à une hémostasie efficace. L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le facteur VIII, ce qui lui permet de ne pas être neutralisé par les inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. Du fait de son mécanisme d'action, la mesure du taux de FVIII ne peut être utilisée pour mesurer l'efficacité biologique du traitement. De par son mode d'action, emicizumab, ne peut être utilisé que chez les patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs exclusivement en prophylaxie. Il est sans utilité chez les patients atteints d'hémophilie B.

Recombinant :

- **HEMLIBRA[®]** (emicizumab, Roche)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (mg)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Roche	HEMLIBRA [®]	30	1	30	Solution prête à l'emploi	Kit comprenant (x12) : <ul style="list-style-type: none">• système de transfert• aiguille SC• seringue graduée de 1 mL• 2 tampons alcoolisés• pansement• 1 compresse
		150	0,4	60		
			0,7	105		
			1	150		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement de première intention pour les patients atteints d'**hémophilie A** congénitale ayant développé un **inhibiteur de type fort répondeur** pour lesquels une prophylaxie au long cours apparaît comme l'option thérapeutique la mieux adaptée. Peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

Dans cette population de patients forts répondeurs, **HEMLIBRA[®]** est une alternative aux agents by-passants (**FEIBA[®]** et **NOVOSEVEN[®]**), notamment en cas d'échec de l'induction de tolérance immunitaire (ITI),



HEMLIBRA® n'a pas été évalué chez les patients faibles répondeurs ni chez les patients en cours d'ITI.

- En prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'**hémophilie A sévère** (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1 %) **sans inhibiteur** anti-facteur VIII.
- **HEMLIBRA®** permet de réduire les saignements spontanés chez l'hémophile A avec ou sans inhibiteur. La protection conférée, bien que bonne, n'est donc que partielle, avec au mieux chez les malades traités un risque hémorragique équivalent à celui d'un hémophile mineur dont la concentration plasmatique de FVIII serait de l'ordre de 10 % à 20 %. C'est un médicament dont l'usage est exclusivement prophylactique.

Remarques

Les hémophiles A traités par **HEMLIBRA®** peuvent développer des manifestations hémorragiques aiguës, le plus souvent traumatiques, ou nécessiter une chirurgie en urgence pouvant imposer le recours à un traitement hémostatique complémentaire (cf. recommandations MHEMO/SFAR/GIHP en cas de chirurgie urgente ou de prise en charge d'un accident hémorragique). Il n'y a en effet pas d'indication à effectuer des injections supplémentaires d'**HEMLIBRA®** dans ces situations.

Ce médicament ne sera donc jamais initié dans un contexte d'urgence.

3 • Posologie

	Hémophile A avec ou sans inhibiteur		
	Schéma n°1	Schéma n°2	Schéma n°3
Dose de charge (semaine 1 à 4 incluse)	3 mg/kg/semaine		
Dose d'entretien (à partir de la semaine 5)	1,5 mg/kg/semaine	3 mg/kg/quinzaine	6 mg/kg/mois

- Le traitement (incluant la prophylaxie) par des agents by-passants (complexe prothrombique activé ou eptacog alfa) doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par emicizumab.
- La prophylaxie par facteur VIII (FVIII) peut être poursuivie durant les 7 premiers jours de traitement par emicizumab.
- Le volume total d'emicizumab à injecter par voie sous-cutanée est :
Quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer / concentration du flacon (mg/mL) = volume total d'emicizumab (mL) à injecter.

Facteurs de coagulation

Anticorps monoclonal

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
EPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIANE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

- La demi-vie d'élimination est de 30 jours. La disparition complète des effets liés au médicament ne peut donc être obtenue en théorie qu'après 150 jours environ.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (âge, fonction rénale ou hépatique) et la concentration du médicament est stable une fois la phase de plateau atteinte.
- En cas d'oubli ou de retard de dose, la dose oubliée doit être injectée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. La dose suivante doit être injectée le jour initialement programmé. Pas de double dose pour compenser une dose oubliée.
- Peu de cas d'immunisation contre ce médicament ont été rapportées. Les patients traités par **HEMLIBRA**® ont *ex vivo* un TCA normal et une génération de thrombine accrue. Le raccourcissement du TCA n'est pas dose-dépendant. Il n'y a pas de relation encore solidement démontrée entre l'augmentation de la génération de thrombine sous **HEMLIBRA**® et l'efficacité clinique.
- Afin de traiter d'éventuels accidents hémorragiques, les patients sous **HEMLIBRA**® ne doivent pas disposer à domicile (sauf cas très particuliers) de **FEIBA**® mais un accès en ambulatoire au rFVIIa (**NovoSeven**®) est possible.

4 • Voie d'administration

- Voie sous cutanée.
- Solution prête à l'emploi.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption
HEMLIBRA®	2 à 8°C	30 mois
	≤ 30°C	7 jours

- Ne pas congeler, à conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

- Ne pas administrer plus de 2 mL de solution par site d'injection sous cutané.
- Ne pas mélanger différentes concentrations d'emicizumab (30 mg/mL et 150 mg/mL) dans une même seringue.



7 • Précautions d'emploi

Pour les patients hémophiles A avec inhibiteur :

- En cas de saignements intercurrents, l'utilisation chez les patients traités par **HEMLIBRA**[®] de concentrés de complexe prothrombique activé type **FEIBA**[®] à des doses supérieures à 100 U/kg pendant 24 heures ou plus a été associée à la survenue de Micro-Angiopathies Thrombotiques (MAT) et d'accidents thrombotiques veineux. Aucun cas de thrombose ou de MAT n'a été rapporté jusqu'à présent après administration isolée de facteur VII activé recombinant (eptacog alfa, **NovoSeven**[®]) par **HEMLIBRA**[®].
- Le recours au **FEIBA**[®] doit donc être réservé, sur avis du Centre de Référence ou d'un Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques, aux situations sans alternative d'efficacité thérapeutique équivalente, et dans ce cas seules des doses réduites seront prescrites.
- Arrêt du traitement par des agents by-passants la veille de l'instauration du traitement par emicizumab.
- Attention : l'utilisation d'emicizumab affecte les tests de coagulation (Recommandations MHEMO/SFAR/GIHP).

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Facteurs de coagulation

Facteur von Willebrand

Le facteur Willebrand permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, le transport et la stabilité du F VIII. La prévalence de tous les types de maladie de Willebrand confondus est égale à 1 %, les formes symptomatiques sont plus rares (1 sur 10 000). La prévalence de la maladie de Willebrand de type 3, forme la plus sévère cliniquement, est estimée à 1 pour 1 million d'habitants. La transmission est autosomique récessive pour le type 3 et autosomique dominante pour le type 1.

Plasmatique :

- **EQWILATE®** (Facteur Von Willebrand humain + facteur VIII humain, Octapharma)
- **VONCENTO®** (Facteur Von Willebrand humain + facteur VIII humain, CSL Behring)
- **WILFACTIN®** (Facteur Von Willebrand humain, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **WILSTART®** (Facteur Von Willebrand humain + facteur VIII humain, LFB BIOMEDICAMENTS)

Recombinant :

- **VEYVONDI®** (Vonico alfa, Shire-Takeda)

1 • Présentations

FWW plasmatiques :

Laboratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Ratio FVIIIc/VWF:RCO (VWF:RCO/FVIIIc)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	EQWILATE®	100 (FVIII) + 100 (FVW)	5	500 (FVIII) + 500 (FVW)	1 (1)	Poudre	Eau PPI + 0,1 % de Polysorbate 80 Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
			10	1000 (FVIII) + 1000 (FVW)			
CSL Behring	VONCENTO®	100 (FVIII) + 240 (FVW)	5	500 (FVIII) + 1200 (FVW)	0,4 (2,4)	Poudre	Eau PPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
			10	1 000 (FVIII) + 2 400 (FVW)			



Laboratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Ratio FVIIIc/ VWF:RCo (VWF:RCo/ FVIIIc)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	WILFACTIN®	100	5	500	< 0,1 (> 100)	Poudre	Eau PPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
			10	1 000			
			20	2 000			
	WILSTART®	100 (FVW) + 100 (FVIII)	10 + 5	1 000 (FVW) + 500 (FVIII)	0,5 (2)	Poudre	

FVW recombinant :

Laboratoire	Spécialité	Caractéristique	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/flacon Titre nominal (FVW : RCo en UI)	Quantité/flacon Intervalle du dosage réel (FVW : RCo en UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Shire-Takeda	VEYVONDI®	Cellule CHO	130 (FVW)	5	650 (FVW)	En fonction du lot 450 à 850 UI	Poudre	Eau PPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
				10	1 300 (FVW)	En fonction du lot 900 à 1 700 UI		

2 • Utilisations thérapeutiques

- **EQWILATE®**, **WILFACTIN®** et **VONCENTO®** : traitement préventif et curatif des hémorragies et en situation chirurgicale dans la maladie de Willebrand quand le traitement seul par la Desmopressine (DDVP) est inefficace ou contre-indiqué.
- **WILSTART®** : phase initiale du traitement de la maladie de Willebrand chez les patients avec un taux de facteur VIII bas quand le traitement par la Desmopressine est inefficace ou contre-indiqué.
- **EQWILATE®**, **VONCENTO®**, **WILFACTIN®** et **WILSTART®** ne doivent pas être utilisés dans le traitement de l'hémophilie A.
- **VEYVONDI®** : traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale et prévention des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand lorsque le traitement par la DDAVP seule est inefficace ou n'est pas indiqué.



Facteurs de coagulation

Facteur von Willebrand

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

3 • Posologie

Généralement, l'administration d'une UI/kg de facteur Willebrand augmente le taux plasmatique de VWF:RCo d'environ 0,02 UI/mL (2 %) (pour l'**EQWILATE**® 1,5 à 2 %).

Il convient d'obtenir des concentrations de FVW:RCo > 0,6 UI/mL (60 %) et de FVIII:C > 0,4 UI/mL (40 %).

Les schémas posologiques préconisés pour les différentes spécialités pharmaceutiques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Spécialité	Prophylaxie	Intervention chirurgicale	Traitement des saignements
Plasmatisques	EQWILATE ®	20 à 40 UI/kg 2 à 3 fois/sem.	Dose et durée fonction de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. administration toutes les 12 à 24 heures.	50 à 80 UI/kg
	VONCENTO ®	25 à 40 UI/kg 1 à 3 fois/sem.	Dose et durée fonction de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. administration toutes les 12 à 24 heures.	40 à 80 UI/kg de FVW
	WILSTART ®	Non concerné	Dose et durée fonction de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. administration toutes les 12 à 24 heures.	40 à 80 UI/kg poursuite par WILFACTIN ®
	WILFACTIN ®	40 à 60 UI/kg		40 à 80 UI/kg en 1 ou 2 injections pendant 1 ou plusieurs jours
Recombinant	VEYVONDI ®	Pas d'indication	40 à 60 UI/kg 12 à 24 h avant si non urgente puis toutes les 12-24 h	40 à 80 UI/kg puis 40 à 60 UI/kg toutes les 8 à 24 h

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.



5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution	
		2-8°C	8 à 25 °C	Durée max.	T°C
EQWILATE®	2 à 8°C	3 ans	2 mois*	4 h	25°C
VEYVONDI®	≤ 30°C	3 ans		3 h 24 h	25°C 2 à 8°C
VONCENTO®	≤ 25°C	2 ans		8 h 24 h	25°C 2 à 8°C
WILFACTIN®	≤ 25°C	2 ans		24 h	25°C
WILSTART®	2 à 8°C	3 ans	6 mois*	3 h	25°C

* Sans être à nouveau réfrigéré.

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**
- Mélanger les 2 solutions pour **WILSTART®** : aspirer les 2 solutions dans la même seringue stérile.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler
- Conserver à l'abri de la lumière
- **VEYVONDI®** : le kit d'administration n'est pas fourni avec le flacon et doit être commandé en supplément.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
EQWILATE®	2 à 3
VEYVONDI®	4
VONCENTO®	6
WILFACTIN®	4
WILSTART®	4

7 • Précautions d'emploi

- Les patients atteints de la maladie de Willebrand, en particulier ceux de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur Willebrand.
- **EQWILATE®**, **VONCENTO®** : il existe un risque d'accidents thrombotiques lorsque les spécialités pharmaceutiques de FVW contiennent du FVIII sont utilisées chez des patients présentant des facteurs de risque cliniques ou biologiques.



Facteurs de coagulation

Facteur von Willebrand

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

- **VEYVONDI®** : en première intention préconisation de l'administration concomitante de FVIII en cas d'hémorragie active ; risque de survenue de réaction d'hypersensibilité, d'accidents thrombotiques avec nécessaire mise en place d'une thromboprophylaxie chez les patients à risque.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
EQWILATE®	5	58,7 mg
	10	117,3 mg
VEYVONDI®	5	5,2 mg
	10	10,4 mg
VONCENTO®	5	14,75 mg
	10	29,5 mg
WILFACTIN®	5	3,4 mg
	10	6,9 mg
	20	13,8 mg
WILSTART®	10 + 5	6,9 mg

8 • Contre-indications

- **EQWILATE®, WILFACTIN®, WILSTART® et VONCENTO®** : hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- **VEYVONDI®** : hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients et réaction allergique connue aux protéines de souris ou de hamster.



Autres facteurs de la coagulation

Facteur VII

Le déficit constitutionnel en facteur VII se caractérise par une prévalence de 1 pour 300 000 habitants et une transmission autosomique récessive avec une grande hétérogénéité phénotypique du déficit en FVII, L'expression clinique est très variable et la sévérité du syndrome hémorragique n'est pas corrélée aux taux résiduels d'activité du FVII. Le tableau clinique peut être très sévère avec la survenue précoce d'hémorragies intracérébrales, ou d'hémarthroses à répétition, ou au contraire modéré avec des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies) ou des hémorragies provoquées par une intervention chirurgicale. Enfin, il existe de nombreux sujets totalement asymptomatiques malgré un taux de FVII très bas.

- **IMMUSEVEN®** (Facteur VII humain, Shire-Takeda)
ATU nominative

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Concentration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
Shire-takeda	IMMUSEVEN®	60	10	600	Poudre	EPPI Aiguille de transfert, aiguille filtre et prise d'air

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficit constitutionnel isolé en facteur VII.
 - Traitement des épisodes hémorragiques.
 - Prophylaxie des épisodes hémorragiques associée à des antécédents hémorragiques et une activité résiduelle de facteur VII-C < 25 % de la valeur normale.

3 • Posologie

- La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à la réponse clinique de chaque individu ; la tendance hémorragique individuelle n'est pas strictement corrélée à l'activité plasmatique du facteur VII établie en laboratoire.



Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

- La dose et la fréquence d'administration doivent être adaptées à la réponse clinique de chaque individu. Les intervalles d'administration sont généralement de 6 à 8 h (demi-vie de 3 à 5 h).
- 1 UI/kg de facteur VII entraîne une augmentation d'environ 1,9 % du taux de facteur VII circulant.
- Nombre d'UI à administrer = augmentation souhaitée du taux de F VII (% ou UI/mL) x 0,5 (ou récupération individuelle).

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution
		2-8°C	Entre 8°C et 25°C	
IMMUSEVEN®	2 à 8°C	3 ans	6 mois*	3 h à T ≤ 25°C

* Sans être à nouveau réfrigéré.

- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.
- Reconstitution avec le solvant **sans dilution ultérieure**.
- Administration immédiate après reconstitution.

6 • Débit d'administration

- 2 mL/mn maximum.

7 • Précautions d'emploi

- Le produit reconstitué contient < 0,20 UI de facteur II/UI de facteur VII, < 0,15 UI de facteur IX/UI de facteur VII et < 0,35 UI de facteur X/UI de facteur VII.
- Le produit contient de l'héparine sodique : maximum 0,5 UI/UI de facteur VII.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
IMMUSEVEN®	10	Environ 40 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Risque élevé de thrombose ou coagulation intravasculaire disséminée.
- Allergie connue à l'héparine ou antécédent de thrombocytopénie induite à l'héparine.



Facteur XI

Le déficit constitutionnel en facteur XI se caractérise par une prévalence avec une répartition très hétérogène et une transmission autosomique dominante. Une substitution doit être envisagée lorsque le taux FXI est inférieur à 15 à 20 % avec une cible à au moins 70 % en cas de chirurgie et 50 % en post extraction dentaire. Lorsque ce taux se situe entre 20 à 50 % le risque hémorragique doit être apprécié en fonction de la symptomatologie clinique et des antécédents familiaux.

- **HEMOLEVEN®** (Facteur XI humain, LFB BIOMÉDICAMENTS)

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (U/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (U)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMÉDICAMENTS	HEMOLEVEN®	100	10	1 000	Poudre	EPI Aiguille-filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm)

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficit congénital sévère en facteur XI de la coagulation (pathologie rare 1 cas sur 1 million en France) :
 - Traitement curatif : en cas d'accident hémorragique chez un patient dont le déficit est connu ou révélé lors d'un bilan d'hémostase,
 - Traitement préventif : en cas d'intervention chirurgicale majeure, en particulier lorsqu'une surcharge volémique ne peut être tolérée par le patient.

3 • Posologie

- L'injection d'1 unité par kg de facteur XI entraîne une augmentation de 1,5 à 2,5 % de facteur XI circulant.
Nombre d'U à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FXI (%) (U/dl) x Poids (kg) x 0,5* ou **augmentation du pourcentage souhaité x 0,5 U/kg**

* Inverse du taux de récupération observé.



Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

- Obtenir un taux circulant de 30 à 40 % **sans dépasser 30 U/kg**.
Le traitement est habituellement renouvelé toutes les 48 heures, en raison de la longue demi-vie d'**HEMOLEVEN®** (30 à 60 heures) et en tenant compte du taux résiduel de facteur XI.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
HEMOLEVEN®	2°C à 8°C	2 ans	24 h	25°C

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure**.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

- 4 mL/min maximum.

7 • Précautions d'emploi

- Recherche des premiers signes d'une éventuelle CIVD.
- Prévention des complications thrombo-emboliques.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
HEMOLEVEN®	10	48 mg

8 • Contre-indications

- Allergie connue à l'un des constituants de la préparation.
- Hypersensibilité à l'héparine ou à ses dérivés incluant les HBPM (Héparine de Bas Poids Moléculaire).
- Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II.



Facteur XIII

Le déficit constitutionnel en facteur XIII se caractérise par une prévalence de 1 pour 1 million d'habitants et une transmission autosomique récessive. La forme sévère du déficit se caractérise par un taux de FXIII inférieur à 10 % pouvant engendrer une symptomatologie hémorragique grave nécessitant une substitution.

- **FIBROGAMMIN®** (Facteur XIII humain, CSL Behring)

1 • Présentation

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL Behring	FIBROGAMMIN®	62,5	4	250	Poudre	EPPI Aiguille de transfert, aiguille- filtre et prise d'air
			20	1 250		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficit isolé en facteur XIII
 - traitement prophylactique,
 - traitement curatif.

3 • Posologie

- Traitement prophylactique des hémorragies : 10 UI/kg environ une fois par mois. L'intervalle peut être raccourci si des hémorragies spontanées se développent.
- Traitement avant intervention chirurgicale : jusqu'à 35 UI/kg immédiatement avant intervention, à renouveler si nécessaire.
- Traitement curatif : 10 à 20 UI/kg une fois par jour.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
EPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péréemption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
FIBROGAMMIN®	2°C à 8°C	3 ans	8 h	2 à 8°C

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre...) **sans dilution ultérieure.**
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

- 4 mL/min maximum.

7 • Précautions d'emploi

- Des dosages du facteur XIII peuvent être indiqués pour s'assurer que les taux souhaités sont atteints.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
FIBROGAMMIN®	4	11,12 à 17,44 mg
	20	55,6 à 87,2 mg

- Contient 24 mg de glucose/250 UI.

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.



Fibrinogène

Le fibrinogène intervient dans la dernière étape de la coagulation comme précurseur soluble de la fibrine. Il participe ainsi au processus hémostatique ; il est d'autre part indispensable à l'agrégation plaquettaire. L'administration de fibrinogène humain peut corriger temporairement un défaut de coagulation chez les patients porteurs d'un déficit en fibrinogène : dans des hypofibrinogénémies sévères acquises, et des hypo-, dys- et afibrinogénémies congénitales.

Le déficit constitutionnel en fibrinogène se caractérise par une prévalence de 1 pour 1 million d'habitants et une transmission autosomique récessive pour les formes afibrinogénémiques. Pour les formes avec hypofibrinogénémie avec hémorragie du cordon ombilical, la transmission est autosomique dominante. La symptomatologie clinique est variable en fonction du taux en fibrinogène. Les hypofibrinogénémies acquises peuvent survenir dans des situations d'hémorragies massives ou d'altération de la synthèse hépatique du fibrinogène.

- **CLOTTAFAC[®]** (Fibrinogène humain, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **RIASTAP[®]** (Fibrinogène humain, CSL Behring)

Dans un contexte de tensions d'approvisionnement, l'ANSM a autorisé la mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire d'une spécialité initialement destinée à un marché étranger (l'étiquetage et le conditionnement peuvent être rédigés en langue étrangère, les étiquettes de traçabilité peuvent ne pas répondre à la réglementation française) :

- **FIBRYGA[®]** (Fibrinogène humain, Octapharma)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Qté/flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Solvant et nécessaire NON fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	CLOTTAFAC [®]	15	100	1,5	Poudre	EPMI Système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant	-



Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Qté/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Solvant et nécessaire NON fourni
OCTAPHARMA	FIBRYGA®	20	50	1	Poudre	EPI Système de transfert Octajet et filtre à particule	-
CSL Behring	RIASTAP®	20	50	1	Poudre	-	EPI Système de transfert

2 • Utilisations thérapeutiques

CLOTTAFACT® :

- Déficients constitutionnels :
Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique ou en cas de chirurgie.
- Déficients acquis :
En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que :
 - Augmentation de la consommation du fibrinogène associée à un saignement incontrôlé menaçant le pronostic vital dans les complications obstétricales, en situation chirurgicale ou en traumatologie.
 - Altération de la synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique sévère ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase.

FIBRYGA® et RIASTAP® :

- Hypo- ou afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements.
- Dans les situations de pénurie de **CLOTTAFACT®** et en situation d'urgence : utilisation dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que définie dans l'AMM de **CLOTTAFACT®**.

3 • Posologie

CLOTTAFAC[®] :

- Déficits constitutionnels : atteindre un taux de fibrinogène circulant minimum de 1 g/L (valeurs normales comprises entre 1,5 et 4,5 g/L).

Quantité à injecter (g) =

[taux à obtenir (g/L) - taux basal (g/L)] x 0,043 x poids corporel (kg)

La posologie ultérieure (doses et fréquence des injections) sera adaptée à l'état clinique et au suivi biologique du patient.

- Déficits acquis :
 - Adultes : généralement, une dose initiale de **1 à 2 g** est administrée, et éventuellement répétée. Dans les hémorragies aiguës sévères obstétricales, des quantités plus importantes de fibrinogène (**4 à 8 g**) peuvent être nécessaires.
 - Enfants : la posologie doit être déterminée en fonction du poids corporel et de la situation clinique (0,02 à 0,03 g/kg).

FIBRYGA[®] :

- Déficits constitutionnels :
 - Le taux cible recommandé de fibrinogène plasmatique est de 1 g/L. Ce taux doit être maintenu jusqu'à l'obtention d'une hémostase durable.
 - **Dose de fibrinogène (mg/kg de poids corporel) =**
 $\frac{\text{concentration cible (g/L)} - \text{concentration mesurée (g/L)}}{0,018}$

RIASTAP[®] :

- Déficits constitutionnels :
 - Dose initiale : si la concentration en fibrinogène n'est pas connue, 70 mg/kg de poids corporel.
 - Dose suivante : atteindre un taux de fibrinogène circulant de 1 g/L pour les événements mineurs pendant au moins 3 jours et un taux de 1,5 g/L pour les événements majeurs pendant 7 jours.
 - **Dose de fibrinogène (mg/kg de poids corporel) =**
 $\frac{\text{concentration cible (g/L)} - \text{concentration mesurée (g/L)}}{0,017}$

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.



Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
CLOTTAFAC [®]	≤ 25°C	3 ans	6 h	25°C
FIBRYGA [®]	≤ 25°C	2 ans	24 h	25°C
RIASTAP [®]	2 à 8°C	5 ans	8 h	25°C

- Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Reconstitution

CLOTTAFAC[®] :

- Au moment de la reconstitution veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.

FIBRYGA[®] :

- Administration immédiate par injection ou perfusion intraveineuse.
- A reconstituer avec 50 mL d'eau PPI.
- Dispositif de transfert Octajet[®] et filtre à particule 17 µm fournis.

RIASTAP[®] :

- Administration immédiate par injection ou perfusion intraveineuse.
- La solution reconstituée est incolore à jaunâtre, claire à opalescente.
- A reconstituer avec 50 mL d'eau PPI **non fournie**.
- Dispositif de transfert non fourni.
- Pas de nécessité d'un filtre à particule : Le produit est filtré à travers un filtre de 0,2 µm durant le processus de fabrication et, par conséquent, aucune particule d'une taille supérieure à ce diamètre n'est à prévoir. Ainsi, si le produit est reconstitué conformément aux recommandations du RCP, il n'est pas nécessaire de le filtrer à nouveau (source ANSM).

Pour la reconstitution de **RIASTAP[®]**, la seule présentation d'eau PPI en flacon de 50 mL commercialisée en France est l'EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES LAVOISIER, solution pour préparation injectable.

http://www.lavoisier.com/fr/produits/medicaments/voie-injectable/eau-ppi-flacon_109_0-0-1.html. D'autres présentations d'eau PPI sont commercialisées par d'autres fournisseurs, en poches de 50 mL ou autres volumes.

L'ANSM et PERMEDÉS ont élaboré un guide pratique à destination des professionnels de santé qui ont recours aux spécialités à base de fibrinogène humain*. Ce guide a été conçu alors que des périodes de difficultés d'approvisionnement et de ruptures de stock répétées se sont succédées en France depuis début 2018 pour ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.



*Guide de bon usage des spécialités à base de fibrinogène humain en France – Conservation, reconstitution, administration <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Fibrinogene-humain-l-ANSM-a-elabore-un-guide-pratique-pour-favoriser-le-bon-usage-des-produits-disponibles-Point-d-information>

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
CLOTTAFAC [®]	4 et jusqu'à 20 dans les hémorragies sévères incontrôlées
FIBRYGA [®]	5 dans le cadre de l'indication AMM 10 dans les hémorragies sévères incontrôlées
RIASTAP [®]	5 dans le cadre de l'indication AMM et jusqu'à 300 mL/mn (C. Solomon 2010)

7 • Précautions d'emploi

- La surveillance du taux de fibrinogène circulant peut être indiquée.
 - Prévention du risque potentiel de thrombose évalué en fonction des antécédents du patient, de la pathologie à traiter et du bénéfice attendu.
- En cas de régime hyposodé tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
CLOTTAFAC [®]	100	69 mg
FIBRYGA [®]	50	jusqu'à 132 mg
RIASTAP [®]	50	jusqu'à 164 mg

8 • Contre-indications

- Allergie connue à l'un des constituants de la préparation.



Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIÈNE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

Les CCP : concentrés de complexes prothrombiques (anciennement PPSB)

Facteurs de coagulation IX, II, VII et X en association

- **CONFIDEX®** (CSL Behring)
- **KANOKAD®** (LFB BIOMÉDICAMENTS).
- **OCTAPLEX®** (Octapharma).

1 • Présentations

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL de FIX)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL Behring	CONFIDEX®	25	10	250	Poudre	EPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			20	500		
			40	1 000		
LFB BIOMÉDICAMENTS	KANOKAD®	25	10	250	Poudre	EPI Système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant
			20	500		
Octapharma	OCTAPLEX®	25	20	500	Poudre	EPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			40	1 000		

2 • Utilisations thérapeutiques

Recommandations professionnelles de l'HAS :
**Prise en charge des surdosages en AVK, des situations
à risque hémorragique et des accidents hémorragiques
chez les patients traités par AVK en ville et
en milieu hospitalier (Avril 2008).**

- **Traitement** des saignements et **prophylaxie** péri-opératoire des **accidents hémorragiques** lors d'un **déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique**, comme le déficit induit par un traitement par antivitamines K, ou en cas de surdosage en antivitamines K quand une correction urgente du déficit est requise.



- **Traitement** des saignements et **prophylaxie** péri-opératoire des **accidents hémorragiques** lors d'un **déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants**, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est pas disponible.
- **Traitement des hémorragies menaçant le pronostic vital** ou en cas de **chirurgie urgente** des patients traités par anticoagulants oraux directs selon les recommandations du Groupe d'intérêt de l'Hémostase Périopératoire (indication hors AMM) :
 - Pour le dabigatran en cas d'indisponibilité d'idarucizumab (**PRAXBIN®**).
 - Pour les anti Xa (rivaroxaban et apixaban). Antidote = andexanet alfa (ONDEXXYA), AMM européenne conditionnelle (29 avril 2019). Accord EMA.

*Steib A. 2016.

3 • Posologie

- Dans les déficits constitutionnels en facteur II et X :
 - 1 UI de facteur II ou de facteur X par kg de poids corporel élève l'activité plasmatique du facteur II ou X de respectivement 2 et 1,7 %.

- Dans les déficits acquis :

Les posologies sont calculées sur la base des concentrations de facteur IX en raison de sa demi-vie relativement courte et de son faible rendement après perfusion comparativement aux autres facteurs de coagulation présents dans le concentré de complexe prothrombique.

La dose nécessaire dépend de l'INR déterminé avant le traitement et de l'INR cible. Les tableaux suivants donnent des doses approximatives (mL de produit reconstitué/kg de poids corporel et/ou UI de FIX/kg de poids corporel) dans le cadre de la correction de l'INR en fonction de l'INR initial.

Le taux de récupération plasmatique et la durée de l'effet pouvant varier, le suivi de l'INR durant le traitement est obligatoire.

Si l'INR est indisponible, suivre les recommandations de la HAS, soit une administration de 25 UI/kg de poids corporel ;

Si l'INR est disponible suivre les recommandations ci-dessous :

CONFIDEX®

Posologie recommandée pour obtenir un INR cible $\leq 1,3$.

INR initial	Dose approximative* en UI/kg de poids corporel	Dose approximative* en mL/kg de poids corporel
2,0-3,9	25	1
4,0-6,0	35	1,4
> 6,0	50	2

Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIANE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

KANOKAD®

Il est admis qu'une concentration plasmatique moyenne de facteur IX ≥ 30 % suffit pour obtenir un INR $\leq 2,1$ et ≥ 60 % pour obtenir un INR $\leq 1,5$.

Posologie recommandée pour obtenir un INR cible $\leq 1,5$.

INR initial	Dose approximative* en mL/kg de poids corporel
2-2,5	0,7
2,5-3,0	0,9
3,0-3,5	1,0
> 3,5	1,3

Posologie recommandée pour obtenir un INR cible $\leq 2,1$

INR initial	Dose approximative* en mL/kg de poids corporel
2-2,5	-
2,5-3,0	0,4
3,0-3,5	0,5
> 3,5	0,8

OCTAPLEX®

Posologie recommandée pour obtenir un INR cible $\leq 1,2$.

INR initial	Dose approximative* en mL/kg de poids corporel
2-2,5	0,9-1,3
2,5-3,0	1,3-1,6
3,0-3,5	1,6-1,9
> 3,5	> 1,9

* Une dose unique ne doit pas dépasser :

3 000 UI soit 120 mL pour **OCTAPLEX®**

5 000 UI soit 200 mL pour **CONFIDEX®**

100 mL pour un INR cible inférieur ou égal à 1,5 et 60 mL pour un INR cible inférieur ou égal à 2,1 pour **KANOKAD®**.

- La correction de la diminution de l'hémostase induite par les anti-vitamines K dure environ 6 à 8 heures. Toutefois, les effets de la vitamine K, si elle est administrée simultanément, sont habituellement obtenus en 4 à 6 heures. Aussi, un traitement répété par le complexe prothrombique humain n'est généralement pas nécessaire lorsque la vitamine K est administrée. Comme ces recommandations sont empiriques et que le taux de récupération et la durée de l'effet peuvent varier, le suivi de l'INR durant le traitement est obligatoire.



- **Traitement des hémorragies menaçant le pronostic vital** ou en cas de **chirurgie urgente** des patients traités par anticoagulants oraux directs selon les recommandations du Groupe d'intérêt de l'Hémostase Périopératoire : **50 UI/kg** en cas de prise de dabigatran en cas d'indisponibilité d'idarucizumab (**PRAXBIN®**) ou d'anti Xa (rivaroxaban et apixaban) (situation hors AMM)

* Steib A. 2016.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
CONFIDEX®	≤ 25°C	3 ans	8 h	température ambiante
KANOKAD®	2 à 8°C	3 ans	3 h	15-25°
OCTAPLEX®	≤ 25°C	36 mois	8 h	25°C

- À l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- **Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.**
- Pour le **KANOKAD®**, la solution reconstituée est incolore ou légèrement bleutée.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/mn
CONFIDEX®	8
KANOKAD®	2
OCTAPLEX®	initial 1 puis 2 à 3

7 • Précautions d'emploi

- Risque potentiel de complications thrombo-emboliques en cas de surdosage :
 - surveillance clinique et biologique chez les patients à risque, contrôle de l'INR et surtout du TP dans la demi-heure qui suit l'administration.
 - contrôler les tests d'hémostase 6 à 8 heures après la dernière administration.



Facteurs de coagulation

Autres facteurs de la coagulation

- En cas de régime hyposodé tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
CONFIDEX®	10	34,3 mg
	20	68,6 mg
	40	137,2 mg
KANOKAD®	10	28,7-44,8 mg
	20	57,4-89,6 mg
OCTAPLEX®	20	75-125 mg
	40	150-250 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants de la préparation.

CONFIDEX® :

- Antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine.

OCTAPLEX® :

- Allergie connue à l'héparine ou antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine.



Anti-thrombine

L'antithrombine est un inhibiteur physiologique majeur de la coagulation sanguine. Elle exerce un effet d'inhibition sur l'activité de nombreux facteurs de la coagulation et sa présence est indispensable à l'activité anticoagulante de l'héparine. Elle est utilisée dans le traitement de déficits acquis sévères et de déficits constitutionnels. Le déficit constitutionnel en antithrombine se caractérise par une prévalence estimée entre 1/2000 et 1/5000 dans la population générale et une transmission sur le mode autosomique dominant. Les manifestations cliniques et le risque accru thromboembolique liés au déficit en antithrombine sont variables en fonction du type de déficit.

- **ACLOTINE®** (LFB BIOMÉDICAMENTS)

Dans un contexte de tensions d'approvisionnement, l'ANSM a autorisé la mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire de spécialités initialement destinées à un marché étranger (l'étiquetage et le conditionnement peuvent être rédigés en langue étrangère, les étiquettes de traçabilité peuvent ne pas répondre à la réglementation française) :

- **ANTITROMBINA III BAXALTA®** (SHIRE-TAKEDA)
- **ATENATIV®** (OCTAPHARMA)

1 • Présentation

Labo-ratoire	Spécialité	Concen-tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMÉDICAMENTS	ACLOTINE®	100	5	500	Poudre	EPPI Système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm), aiguille-filtre
			10	1 000		
SHIRE-TAKEDA	ANTITROM-BINA III BAXALTA®	50	10	500	Poudre	EPPI Set pour la reconstitution et l'injection (aiguilles et seringue)
			20	1 000		
OCTA-PHARMA	ATENATIV®	50	10	500	Poudre	EPPI
			20	1 000		

Inhibiteurs de la coagulation

Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficiences constitutionnelles :
 - en prévention des thromboses veineuses ;
 - en traitement des accidents thrombo-emboliques.
- Déficiences acquises sévères (anti-thrombine < 60 %) :
 - en prévention des thromboses veineuses, notamment en cas d'héparino-résistance en chirurgie cardiaque per CEC ou ECMO, dans le traitement par L-asparaginase, ou associé au syndrome néphrotique chez l'enfant ;
 - en traitement des accidents thrombo-emboliques, notamment dans des contextes de CIVD.

3 • Posologie

1 UI d'anti-thrombine est équivalente à la quantité d'anti-thrombine présente dans 1 mL de plasma humain normal. Le taux normal est en moyenne de 100 %. 1 UI/kg d'anti-thrombine augmente le taux circulant d'anti-thrombine de 2 % dans les déficiences constitutionnelles, en dehors d'une période de thrombose. Un taux circulant d'anti-thrombine d'au moins 70 % doit être maintenu pendant toute la durée du traitement. **A titre indicatif :**

- Déficit constitutionnel :
 - prophylaxie : 30 à 50 UI/kg, en cas de situation à risque thrombo-embolique élevé (grossesse, chirurgie) ;
 - curatif : 40 à 50 UI/kg tous les jours ou tous les 2 jours.
- Déficit acquis sévère (< 60 %) :
 - curatif : 40 à 50 UI/kg voire 100 UI/kg, notamment en cas de CIVD.

Dans tous les cas, la posologie et le rythme des injections sont adaptés à l'évolution clinique et biologique.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
ACLOTINE®	< 25°C à l'abri de la lumière	2 ans	6 h	20 à 25°C
ANTITROMBINA III BAXALTA®	2°C à 8°C	3 ans	Utilisation immédiate (absence de conservateurs)	
ATENATIV®	2°C à 8°C ≤ 25°C	3 ans 1 mois	12 h	NC



- Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- La solution reconstituée peut être légèrement opalescente. Ne pas utiliser une solution trouble ou présentant un dépôt.
ATENATIV® : après reconstitution, la solution peut être mélangée avec une solution de NaCl 0,9 % ou une solution de glucose 5 % pour perfusion.

6 • Débit d'administration

Après reconstitution, administration en une seule fois.

- **ACLOTINE®** : 4 mL/min maximum.
- **ANTITROMBINA III BAXALTA®** : 5 mL/min maximum.
- **ATENATIV®** : 50 UI/min, 100 UI/min maximum.

7 • Précautions d'emploi

- Prise en charge par un spécialiste de l'hémostase avec une surveillance particulière concernant :
 - le risque de saignement chez les patients lors de l'administration simultanée d'héparine et d'**ACLOTINE®** aura été évalué avec soin au préalable ;
 - les doses ultérieures, la fréquence des injections et la durée du traitement seront adaptées à l'état clinique et au suivi biologique.

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants de la préparation.



Protéine C

- **PROTEXEL®** (LFB BIOMÉDICAMENTS)

1 • Présentation

Labo- ratoire	Spécialité	Concen- tration (UI/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDI- CAMENTS	PROTEXEL®	50	10	500	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficiences constitutionnelles sévères en protéine C, homozygotes ou hétérozygotes composites du nouveau-né responsables d'une thrombose veineuse sévère et massive et de l'adulte lors du relais héparine/antivitamine K pour éviter la nécrose cutanée.
- Prévention de la thrombose chez l'hétérozygote lors d'interventions chirurgicales et de césariennes, en cas d'inefficacité ou de contre-indication du traitement héparine/antivitamine K.

3 • Posologie

- Déficiences constitutionnelles sévères
 - phase aiguë (*purpura fulminans* néonatal) : 240 UI/kg/j en 4 fois afin de maintenir un taux plasmatique résiduel de 25 % en protéine C puis 100 UI/kg/j ;
 - épisodes thrombotiques : 100 UI/kg/j (en 1 à 2 doses) ;
 - traitement préventif : 100 UI/kg/j 1 à 3 fois/semaine.
- Prévention de la thrombose : 50 à 100 UI/kg/j (en 1 à 2 fois).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
PROTEXEL®	2 à 8°C à l'abri de la lumière	2 ans	Administration immédiate

- Ne pas congeler.



6 • Débit d'administration

- 4 mL/min maximum.

7 • Précautions d'emploi

- Il est recommandé que les patients recevant régulièrement une préparation de protéine C humaine soient correctement vaccinés contre l'hépatite A et l'hépatite B.
- Prise en charge par un spécialiste de l'hémostase.

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants de la préparation.



Inhibiteurs de la coagulation

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS



Inhibiteurs de la C1 estérase

L'angioedème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare liée à un déficit quantitatif ou fonctionnel en une protéine plasmatique, l'inhibiteur de C1-estérase (C1-INH). Deux variants phénotypiques sont décrits : le type I lié à un défaut de synthèse du C1-INH, et le type II lié à la synthèse d'un C1-INH non fonctionnel. La prévalence actuelle admise de ces AOH est de l'ordre de 1 pour 50 000 habitants. La symptomatologie clinique découle de la production excessive de bradykinine, puissant vasodilatateur. Elle est ainsi caractérisée par des crises d'angioedème qui varient d'un patient à l'autre (localisation, intensité, fréquence...). L'œdème laryngé, qui n'est pas la complication la plus fréquente, est la plus redoutée. Il existe également un AOH à C1-INH normal, ancien « type III » : les caractéristiques cliniques sont celles de l'angioedème bradykinique mais avec un taux pondéral de C1-INH normal.

Les AOH sont à différencier du déficit acquis en C1-INH quantitatif ou fonctionnel, sans caractère génétique prouvé, et des angioedèmes médicamenteux (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, gliptines, inhibiteurs de mTOR...).

Plusieurs médicaments trouvent leur place dans la stratégie thérapeutique : les traitements substitutifs par inhibiteurs de la C1 estérase plasmatiques (**BERINERT®**, **CINRYZE®**) ou recombinant (**RUCONEST®**), l'icatibant (**FIRAZYR®**), l'acide tranéxamique, le danazol, l'acétate de chlormadinone... et désormais un anticorps monoclonal, le lanadelumab (**TAKHZYRO®**), commercialisé depuis 2019. Le centre de référence national des angioedèmes (CREAK) établit des recommandations de traitement des angioedèmes héréditaires de l'adulte, de l'enfant et de la femme enceinte dans différentes situations : traitement de la crise d'angioedème, avant intervention, prévention systématique. Un PNDS sur l'AOH (Protocole National de Diagnostic et de Soins), rédigé par les experts du CREAK, devrait être diffusé par l'HAS (Haute Autorité de Santé). De nouvelles recommandations peuvent être proposées par le CREAK en situation de pénurie de l'un ou plusieurs médicaments préconisés dans la stratégie thérapeutique.



Inhibiteurs de protéinases

Concentrés d'inhibiteurs de protéinases

Plasmatique :

- **BERINERT®** (CSL Behring)
- **CINRYZE®** (Shire-Takeda)

Recombinant :

- **RUCONEST®** (Pharming Group NV– Distributeur : Orly Pharma BV)

1 • Présentations

Labo- rotaire	Spécialité	Concen- tration (U/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (U)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL Behring	BERINERT® (Inh C1 estérase humain)	50	10	500	Poudre	EPPI Système de transfert sans aiguille
Shire- Takeda	CINRYZE® (Inh C1 estérase humain)	100	5	500 (1 boîte contient 2 fl. de 500 U soit 1000 U)	Poudre	2 dispositifs de transfert, 1 seringue, 1 champ, 1 nécessaire de ponction veineuse
Pharming Group NV	RUCONEST® (Conestat alfa)	150	14	2 100	Poudre	EPPI Système de transfert sans aiguille

Remarques

1 boîte de **CINRYZE®** contient 2 flacons de 500 UI. Le nécessaire pour l'administration est fourni sur demande (1 nécessaire pour 2 flacons de 500 UI).

2 • Utilisations thérapeutiques

- **BERINERT®** : angioedèmes de type I et II (AEH). Traitement des crises sévères et prévention avant intervention (adultes et population pédiatrique).
 - RTU : dans l'indication « Traitement du rejet médié par anticorps en transplantation rénale, cardiaque et pulmonaire, en association avec le traitement standard (IgIV et échanges plasmatiques) (ANSM, juillet 2019, <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/BERINERT-500-UI-mg-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-perfusion>).

- **CINRYZE®** : AOH, traitement des crises et prévention avant intervention (adultes, adolescents et enfants > 2 ans), prévention systématique (adultes, adolescents et enfants > 6 ans).
- **RUCONEST®** : AOH types I et II, traitement des crises (adultes et adolescents).

3 • Posologie

Traitement des crises sévères d'angioœdème :

Le traitement est administré le plus tôt possible. En cas d'inefficacité d'une 1^{ère} dose d'un médicament un autre peut être choisi pour une seconde dose.

- **BERINERT®** : 20 UI/kg (*RECOMMANDATIONS DU CREAK* : 20 UI/kg en IVL*).
- **CINRYZE®** : 1 000 U (*RECOMMANDATIONS DU CREAK* : 20 UI/kg en IVL*).
Si nécessaire, administration d'une nouvelle dose 60 minutes plus tard (si crise sévère possibilité d'administration avant les 60 minutes)
- **RUCONEST®** : adulte jusqu'à 84 kg = 50 U/kg - Adulte de 84 kg ou plus = 4 200 U (2 flacons). En cas de réponse clinique insuffisante, une dose supplémentaire peut être administrée sans dépasser plus de 2 doses en 24 h.
- L'icatibant (**FIRAZYR®**) est également indiqué dans le traitement de la crise aigüe d'AOH chez les adultes (30 mg en SC), les adolescents et les enfants de 2 à 17 ans (posologie déterminée en fonction du poids corporel). Pour ces posologies, une seringue et un adaptateur peuvent être fournis sur demande par le laboratoire.

Prévention des crises d'angioœdème avant une intervention :

Sont concernés tout geste chirurgical, endoscopique et dentaire comprenant des soins traumatisants, programmés ou non.

Il est impératif d'avoir à disposition le traitement d'une crise sévère (risque maximal dans les 8 h qui suivent le geste).

- **BERINERT®** :
 - 1 000 UI, 1 h à 6 h avant le geste.
 - Population pédiatrique : 15 à 30 UI/kg, 1 h à 6 h avant le geste. La dose est choisie en tenant compte du type d'intervention et de la sévérité de la maladie.
- **CINRYZE®** : 1 000 U, 1 h à 6 h avant le geste.

Prévention systématique des crises d'angioœdème :

Les traitements de fond sont initiés puis suivis par un centre de compétence du CREAK.



Inhibiteurs de protéinases

Concentrés d'inhibiteurs de protéinases

- **CINRYZE®** : posologie initiale 1 000 U tous les 3 ou 4 jours. Le traitement doit être réévalué régulièrement, l'intervalle entre 2 administrations peut être ajusté.
- Le **ianadelumab (TAKHZYRO®)** est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'AOH chez les patients âgés de 12 ans et plus (300 mg en SC toutes les 2 semaines).
- **BERINERT®** : pas d'AMM en prophylaxie au long cours. Son utilisation dans cette indication peut cependant être envisagée sur avis d'experts du CREAK.

Prise en charge de la femme enceinte :

La grossesse est un facteur aggravant de l'angioœdème dans 50 % des cas. Le traitement d'une femme enceinte doit être initié puis suivi par un centre de compétence du CREAK.

- **BERINERT®** et **CINRYZE®** ne doivent être utilisés au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.
- **RUCONEST®** (et **FIRAZYR®**) ne sont pas indiqués chez la femme enceinte.

4 • Voie d'administration

- **BERINERT®, CINRYZE®, RUCONEST®** : administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
BERINERT®	< 25°C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler	30 mois	8 h	temp. ambiante (max 25°C)
CINRYZE®		2 ans	3 h	15 à 25°C
RUCONEST®		4 ans	24 h	2 à 8°C

BERINERT® :

- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois avec le Mix2Vial™.

RUCONEST® :

- Reconstituer en ajoutant doucement 14 mL d'eau pour préparation injectable.

BERINERT® :

- Reconstituer avec 5 mL d'EPPI par flacon. Remuer doucement. Pour une dose à 1 000 UI, après reconstitution séparée de chaque flacon, prélever les 5 mL de chaque flacon dans une seule seringue de 10 mL.

6 • Débit d'administration

- **BERINERT®** : 4 mL/min, par voie intraveineuse ou en perfusion lente.
- **CINRYZE®** : 1 mL/min (10 mn).
- **RUCONEST®** : injection lente (environ 5 min/flacon).

RECOMMANDATIONS DU CREAK* :

BERINERT® ou **CINRYZE®** : une vitesse d'administration rapide est recommandée dans le traitement des crises sévères d'angioedème.

7 • Précautions d'emploi

En cas de régime hyposodé, tenir compte de la teneur en sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
BERINERT®	10	50 mg
CINRYZE®	5	11,5 mg
RUCONEST®	14	19,5 mg

- Surveillance particulière des patients présentant un œdème laryngé.

8 • Contre-indication

RUCONEST®

Allergie avérée ou suspicion d'allergie au lapin.

* RECOMMANDATIONS DU CREAK : Bouillet L, et al., Traitements des angioedèmes héréditaires : recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux), Presse Med. (2015).



Alpha-1 antitrypsine

L'alpha-1 antitrypsine est une glycoprotéine hépatique dont la fonction est l'inhibition d'enzymes protéolytiques (principalement l'élastase). Le déficit en alpha-1 antitrypsine qui résulte d'une mutation génétique ponctuelle est une maladie génétique autosomique récessive. Ce déficit diminue la capacité de l'organisme à lutter contre les enzymes protéolytiques lors d'épisodes inflammatoires. Sur le plan clinique il se manifeste essentiellement par un emphysème pulmonaire. Le traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine plasmatique est indiqué dans les formes graves de déficits primitifs.

- **ALFALASTIN®** (LFB BIOMÉDICAMENTS)
- **RESPREEZA®** (CSL Behring)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Concentration (mg/mL)	Volume (mL)	Quantité/ flacon (g)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMÉDICAMENTS	ALFALASTIN®	33,33	30	1	Poudre	Aiguille filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm)
			120	4		
CSL Behring	RESPREEZA®	50	20	1	Poudre	EPMI Aiguille filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (5 µm)
			80	4		
			100	5		

2 • Utilisations thérapeutiques

- **ALFALASTIN®** : traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.
- **RESPREEZA®** : traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème (par ex. phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ).

3 • Posologie

60 mg/kg une fois par semaine. L'administration bimensuelle de 120 mg/kg est fondée sur des arguments pharmacologiques (Piitulainen E. 2003). Ce traitement est à poursuivre de façon continue en cas d'emphysème ou en cures discontinues lors de poussées infectieuses broncho-pulmonaires. Maintenir un taux plasmatique minimum de 0,5 à 0,7 g/L.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
ALFALASTIN®	< 25°C	3 ans	3 h	≤ 25°C
RESPREEZA®	< 25°C	3 ans	3 h	25°C

- Ne pas congeler.
- **Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.**

6 • Débit d'administration

- **ALFALASTIN®** : 4 mL/min maximum.
- **RESPREEZA®** : 0,08 mL/kg/min maximum.

7 • Précautions d'emploi

Ce traitement implique l'arrêt total et définitif du tabac. Prise en charge par un pneumologue.

Dosage d'alpha-1 antitrypsine une fois/mois pendant les 6 premiers mois du traitement puis tous les 3 à 4 mois.

8 • Contre-indication

Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.

RESPREEZA® : patient ayant un déficit en IgA avec anticorps anti IgA.



TABLEAUX
RECAPITULATIFS

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMINE HUMAINE

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

FACTEURS
DE COAGULATION

IMMUNOGLOBULINES

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

Exclusivement réservées à un usage local, les colles biologiques sont utilisées en chirurgie pour leurs propriétés hémostatiques et adhésives. Elles disposent d'un statut de Médicament Dérivé du Sang alors que les autres hémostatiques chirurgicaux ont un statut de Dispositif Médical (DM), et font l'objet d'un marquage CE. En fonction de leurs indications, contre-indications et des interventions, les colles biologiques et autres hémostatiques chirurgicaux sont appliqués par le chirurgien pour améliorer l'hémostase ou la cicatrisation, renforcer les sutures, permettre l'adhérence de tissus distincts ou assurer l'étanchéité, en traitement adjuvant lorsque les techniques conventionnelles per opératoires apparaissent insuffisantes.

Colles biologiques congelées

- **ARTISS**® (Baxter)
- **EVICEL**® (Johnson & Johnson)
- **TISSEEL**® (Baxter)

1 • Présentations

- **ARTISS**® : 2 mL, 4 mL, 10 mL (volume final respectivement 2 mL, 4 mL, 10 mL).
Seringue bi-compartmentée PRIMA
Composant 1 : fibrinogène humain, aprotinine synthétique.
Composant 2 : thrombine humaine.
(Parmi les excipients : albumine humaine).
- **EVICEL**® : 1 mL, 2 mL, 5 mL (volume final respectivement 2 mL, 4 mL, 10 mL).
Flacon
Composant 1 : fibrinogène humain, fibronectine.
Composant 2 : thrombine humaine.
(Parmi les excipients : albumine humaine).
- **TISSEEL**® : 2 mL, 4 mL, 10 mL (volume final respectivement 2 mL, 4 mL, 10 mL).
Seringue bi-compartmentée PRIMA
Composant 1 : fibrinogène humain, aprotinine synthétique.
Composant 2 : thrombine humaine.
(Parmi les excipients : albumine humaine).

Accessoires d'utilisation :

Spécialité	Modalité d'application	Type de chirurgie	Accessoires d'utilisation		Conditionnement (par boîte)
			Référence	Dénomination	
ARTISS®	Pulvérisation	Chirurgie à ciel ouvert	EASY SPRAY®	Dispositif de pulvérisation	1
			SPRAY-SET®	Nécessaire stérile pour pulvérisation	10
EVICEL®	Goutte à goutte	Chirurgie à ciel ouvert	EVT35	Embout rigide laparoscopique 35 cm	3
			EVT45	Embout flexible 45 cm	3
		Chirurgie laparoscopique	EVT4C1	Embout 4 cm	10
	Pulvérisation	Chirurgie à ciel ouvert	EVTAS1	Embout pour vaporisation sans gaz à ciel ouvert	10
			EVTASLR	Accessoire laparoscopique de vaporisation sans air	5
		Chirurgie laparoscopique	EVRC62	Régulateur de pression	1
			EVTTO3	Détendeur MediReg CO ²	1
TISSEEL®	Goutte à goutte	Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	Duplocath 25 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 25 cm	3
			Duplocath 35 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 35 cm	3
			Duplocath 180 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 180 cm	3
		Chirurgie ouverte	Duplotip 4	Applicateur rigide double canal métal malléable 20 G x 10,4 cm	3
			Duplotip 5	Applicateur rigide double canal métal malléable 20 G x 26,4 cm	3
			Duplotip 6	Applicateur rigide double canal résine 5 mn x 31,8 cm	3
	Pulvérisation	Chirurgie ouverte	Duploject new spray set	Embout de pulvérisation	10
			Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	Duplospray 20 cm	Cathéter pour pulvérisation de 20 cm
		Duplospray 30 cm		Cathéter pour pulvérisation de 30 cm	5
		Duplospray 40 cm		Cathéter pour pulvérisation de 40 cm	5
		Chirurgie ouverte	EASY SPRAY®	Détendeur à manomètre pour gaz comprimé	1
		Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	DUPLOSPRAY®	Détendeur à manomètre pour coeloscopie	1

2 • Utilisations thérapeutiques

ARTISS® :

- Colle pour tissus pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes.
- Traitement adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires sous-cutanées.

EVICEL® :

- Traitement adjuvant pour améliorer l'hémostase des chirurgies (efficacité démontrée pour les chirurgies hépatiques et orthopédiques) et renforcement de suture en chirurgie vasculaire.

TISSEEL® :

- Traitement adjuvant quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes :
 - pour l'amélioration de l'hémostase ;
 - comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire ou les anastomoses gastro-intestinales ;
 - pour le collage des tissus afin d'améliorer l'adhérence des tissus distincts.

La vitesse de prise des colles de fibrine est fonction de la concentration de thrombine humaine contenue dans la solution de thrombine.

Spécialité	Thrombine humaine en UI/mL	Temps de prise
ARTISS®	4	Jusqu'à une minute
EVICEL®	800-1 200	Rapide / immédiat
TISSEEL®	500	Rapide / immédiat

La formation/polymérisation d'un caillot peut prendre jusqu'à une minute avec une solution de thrombine de 4 UI/mL. Cette prise lente peut être recherchée en cas d'interventions chirurgicales nécessitant plus de temps (manipulation ou rapprochement des tissus, exemple : greffe de peau chez le patient brûlé).

3 • Posologie

- La posologie et la présentation sont fonction de la nature de l'intervention chirurgicale pratiquée et de la surface à traiter.

4 • Voie d'administration

- Goutte à goutte avec gouttes bien séparées en sortie d'applicateur. Si le bout de l'applicateur est bouché, couper d'un demi-centimètre.
- Pulvérisation avec ou sans un régulateur de pression.

- Si vaporisation avec régulateur de pression, respecter la distance avec les tissus et les pressions de pulvérisation suivantes :

Spécialité	Chirurgie ouverte		Laparoscopie	
	Distance recommandée avec les tissus	Pression de pulvérisation recommandée	Distance recommandée avec les tissus	Pression de pulvérisation recommandée
ARTISS®	10 à 15 cm	1,5 et 2,0 bar	-	-
EVICEL®	10 à 15 cm	1,4 et 1,7 bar	4 à 10 cm	1,0 et 1,4 bar
TISSEEL®	10 à 15 cm	1,5 et 2,0 bar	2 à 5 cm	1,2 et 1,5 bar

5 • Conservation décongélation et conservation après décongélation

Spécialité	Température de conservation	Péremption
ARTISS®	≤ - 20°C	24 mois* à l'abri de la lumière
EVICEL®	≤ - 18°C	24 mois* à l'abri de la lumière
TISSEEL®	≤ - 20°C	24 mois* à l'abri de la lumière

* Ne pas recongeler.

Techniques de décongélation :

Suivant les colles biologiques, la décongélation est possible au bain-marie (T < 37°C) à température ambiante, voir entre 2°C et 8°C selon des durées variables.

Spécialité	Volume	Bain marie stérile de 33°C à 37°C (Ne pas dépasser 37°C).		Température ambiante (< 25°C)			2 à 8°C	Incubateur
		HORS SACHETS D'EMBALLAGE	AVEC SACHETS D'EMBALLAGE	Décon-gélation	Réchauf-fement (33°C à 37°C avec sachet)	Total		
ARTISS®	2 mL	5 mn	30 mn	60 mn	15 mn	75 mn	-	40 mn
	4 mL	5 mn	40 mn	110 mn	25 mn	135 mn		85 mn
	10 mL	12 mn	80 mn	160 mn	35 mn	195 mn		105 mn

Spécialité	Volume	Bain marie stérile de 33°C à 37°C (ne pas dépasser 37°C)		Température ambiante (< 25°C)			2 à 8°C	Incubateur
		HORS SACHETS D'EMBALLAGE	AVEC SACHETS D'EMBALLAGE	Décon-gélation	Réchauf-fement (33°C à 37°C avec sachet)	Total		
EVICEL®	1 mL	/	10 mn*	60 mn	le médicament doit être amené à une température comprise entre 20°C et 30°C.		24 h	/
	2 mL							
	5 mL							
TISSEEL®	2 mL	5 mn	15 mn	80 mn	11 mn	91	-	40 mn
	4 mL	5 mn	20 mn	90 mn	13 mn	103		50 mn
	10 mL	10 mn	35 mn	160 mn	25 mn	185		90 mn

* Les flacons ne doivent pas être laissés à cette température plus de 10 mn.

Conservation après décongélation :

- Conservation dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- La durée et la température de conservation varient selon le mode de décongélation initial :

Spécialité	Conservation en fonction du mode de décongélation		
	Au bain marie de 33°C à 37°C	A température ambiante (≤ 25°C)	2 à 8°C
ARTISS®	4 h	14 jours	-
EVICEL®	24 h	24 h	30 jours
TISSEEL®	12 h	72 h	-

- Ne jamais recongeler après décongélation.

6 • Précautions d'emploi

- Respecter les distances recommandées et les pressions de pulvérisation (voir 4).

7 • Contre-indications

- Ne pas utiliser en intra vasculaire.
- Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.

Matrice pour collage tissulaire

- **TACHOSIL®** (Takeda)

1 • Présentations

- Matrice blanchâtre sous emballage stérile :
Face active jaune : thrombine humaine (2 UI/cm²), fibrinogène humain (5,5 mg/cm²).
Face blanche : à base de collagène équin.
(Ne contient pas d'aprotinine).
- 3 présentations :
 - 4,8 x 4,8 cm (conditionnement par 2) ;
 - 9,5 x 4,8 cm (conditionnement unitaire) ;
 - pré-rolled 4,8 x 4,8 cm (conditionnement unitaire) : matrice pré-enroulée.

2 • Utilisations thérapeutiques

- Chez l'adulte, traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, favoriser le collage tissulaire et renforcer les sutures en chirurgie vasculaire quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.
- L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant < 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données d'efficacité et de sécurité.
- Utilisation possible en coelioscopie.

3 • Posologie

- La quantité de matrices à appliquer est à adapter au besoin clinique.

4 • Voie d'administration

- Usage épilésionnel uniquement.
- Ne pas utiliser en intra vasculaire (risque de complications thromboemboliques).
- Lors d'une utilisation en coelioscopie, **TACHOSIL®** peut être inséré directement dans un trocart. La présentation pré-enroulée est particulièrement adaptée à cet usage en chirurgie mini-invasive.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après ouverture du sachet
TACHOSIL®	< 25°C	3 ans	Utilisation immédiate

6 • Précaution d'emploi

- La matrice préalablement humidifiée avec une solution saline est appliquée immédiatement.
- Dans certains cas (saignement important notamment), l'humidification préalable n'est pas nécessaire.
- Une matrice pré-enroulée doit être insérée sèche dans un trocart.
- À cause de la grande affinité du collagène pour le sang, **TACHOSIL®** peut se coller aux instruments et aux gants. Ceci peut être évité par leur nettoyage soigneux avant manipulation de la matrice.
- De nouvelles recommandations d'utilisation visant à limiter le risque d'occlusion intestinale ont été diffusées par l'ANSM (Lettre aux professionnels de santé du 5 février 2016).

7 • Contre-indication

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Hémine humaine

L'hémine est isolée à partir de l'hémoglobine du sang humain. Sa structure est proche de l'hème. Les porphyries sont des maladies héréditaires rares liées chacune à un déficit spécifique d'une des enzymes participant à la biosynthèse de l'hème. Selon la porphyrie, l'accumulation des porphyrines et/ou de leurs précurseurs est prédominante soit dans le foie (porphyries hépatiques), soit dans la moelle osseuse (porphyries érythropoïétiques). Les porphyries hépatiques aiguës sont caractérisées par des douleurs abdominales intenses, de l'hypertension, de la tachycardie, des troubles neuro-psychiatriques pouvant engager le pronostic vital. L'hémine humaine constitue un médicament d'urgence dans les crises aiguës, qui agit comme une anti-enzyme bloquant la synthèse des porphyrines. Ce traitement spécifique associé à un apport de glucose en grande quantité a radicalement transformé le pronostic.

- **NORMOSANG®** (Orphan Europe)

1 • Présentation

- Ampoule de 250 mg/10 mL, solution à diluer pour perfusion de couleur foncée.

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques. L'efficacité est d'autant plus grande que le traitement est mis en route plus précocement par rapport au début de la crise.

Le **CENTRE FRANÇAIS DES PORPHYRIES (C.F.P.)**, centre de référence national, diffuse des recommandations pour le « **Traitement d'une crise aiguë de porphyrie hépatique** ». Ces recommandations précisent les modalités d'utilisation du **NORMOSANG®** (reconstitution, administration, précautions particulières, suivi).

Centre Français des Porphyries
Hôpital Louis Mourier
92700 COLOMBES
Tél. : 01 47 60 63 31 - Fax : 01 47 60 67 03
<https://www.porphyrerie.net/>

3 • Posologie

- 3 mg/kg, 1 fois/jour pendant 2 à 4 jours (réévaluation quotidienne).

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse stricte. Administrer dans une grosse veine antébrachiale ou dans une veine centrale, en changeant chaque jour de veine perfusée.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Conservation	Péremption	Conservation après dilution
NORMOSANG®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière dans l'emballage extérieur	2 ans	1 heure

Reconstitution

Recommandations du C.F.P. (mise à jour du 10/02/2017) :

Diluer le contenu de l'ampoule de NORMOSANG® (10 mL) dans un flacon en verre de 100 mL d'albumine 4 % ou d'albumine 20 % préalablement ramené à température ambiante.

6 • Débit d'administration

- Administrer sur une durée d'au moins 30 minutes.
- Protéger le flacon de la lumière (papier d'aluminium).
- Utiliser une tubulure opaque (ou protégée par papier d'aluminium) avec un filtre 15 µm.
- Après la perfusion, pratiquer un rinçage actif de la veine en pression positive avec 100 mL de NaCl 0,9 % : poser en « Y » une ligne de perfusion, commencer par 4 injections en bolus de 10 mL de soluté, puis perfuser le reste du soluté en 10 à 15 minutes.

7 • Précautions d'emploi

- STOPPER IMMÉDIATEMENT LA PERFUSION EN CAS D'EXTRAVASATION (risque de sévères accidents cutanés).
- Durant le traitement, faire vérifier chaque jour le taux des précurseurs urinaires des porphyrines pour suivre l'effet biologique du traitement.
- Surveillance sur le plan cardiovasculaire et neurologique (risques liés à la crise de porphyrie).

Colles biologiques et Hémine humaine

- **NORMOSANG**® contient 1g d'Ethanol (96 %) par ampoule de 10 mL.
- La couleur foncée de **NORMOSANG**® peut donner une coloration inhabituelle au plasma.
- **NORMOSANG**® augmente l'activité des enzymes P450. Durant le traitement il existe donc une interaction avec les médicaments métabolisés par des enzymes à cytochrome P450 (œstrogènes, barbituriques, stéroïdes en particulier, liste non exhaustive).
- Un suivi annuel des patients traités au **NORMOSANG**® est recommandé par le C.F.P. (hépatique, rénal, martial, lipidique...).
- Informer le C.F.P. de l'administration de **NORMOSANG**®.

Les mises en garde et précautions d'emploi sont nombreuses. Liste non exhaustive dans ce document (cf. données de l'AMM).

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

9 • Surdosage : mesures thérapeutiques

- Perfusion d'albumine
 - pour fixer l'hémine circulante libre et potentiellement réactive.
- Administration de charbon activé
 - pour interrompre la recirculation entéro-hépatique de l'hème.
- Hémodialyse
 - pour éliminer le propylèneglycol contenu dans **NORMOSANG**®.



hémine humaine

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATION

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMINE HUMAINE

TABLEAUX
RECAPITULATIFS



Tableaux récapitulatifs

Statut des médicaments dérivés du sang

et de leurs analogues recombinants

Spécialité	Laboratoire	Statut	Hors GHS : T2A (T) Rétrocession (R) Ville (V)
ACLOTINE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
ADVATE®	Shire-Takeda	AMM	T,R
AFSTYLA®	CSL Behring	AMM	T,R
ALBUNORM®	Octapharma	AMM	
ALFALASTIN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	R
ALPROLIX®	SOBI	AMM	T,R
ARTISS®	Baxter	AMM	
ATENATIV®	Octapharma	AMM	T
ANTITROMBINA III B®	Shire-Takeda	AMM	T
BENEFIX®	Pfizer	AMM	T,R
BERINERT®	CSL Behring	AMM	T,R
BETAFACT®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
CINRYZE®	Shire-Takeda	AMM	T,R
CLAIRYG®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
CLOTTAFAC®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
CONFIDEX®	CSL Behring	AMM	T,R
CYTOTECT®	Biotest	ATU(n)	
ELOCTA®	SOBI	AMM	T,R
EQWILATE®	Octapharma	AMM	T,R
EVICEL®	Johnson & Johnson	AMM	
FACTANE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
FEIBA®	Shire-Takeda	AMM	T,R
FIBRYGA®	Octapharma	AMM	T
FIBROGAMMIN®	CSL Behring	AMM	T,R
FLEBOGAMMA DIF®	Grifols	AMM	T,R
GAMMAGARD®	Shire-Takeda	AMM	T,R
GAMMANORM®	Octapharma	AMM	T,R
GAMMATETANOS®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	V
GAMUNEX®	Grifols	AMM	T,R
HAEMATE P®	CSL Behring	ATU(n)	R
HEMLIBRA®	Roche	AMM	T,R
HEMOLEVEN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
HIZENTRA®	CSL Behring	AMM	T,R
HYQVIA®	Shire-Takeda	AMM	T,R
IDELVION®	CSL Behring	AMM	T,R

126

Composition qualitative (DCI)
Anti-thrombine humaine
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (lonoctocog alfa)
Albumine humaine
Alpha-1 antitrypsine humaine
Facteur IX de coagulation humain recombinant (Lonoctocog alfa)
Colle de fibrinogène et thrombine humains
Anti-thrombine humaine
Anti-thrombine humaine
Facteur IX de coagulation humain recombinant (nanocog alfa)
Inhibiteur de la C1 estérase humaine
Facteurs IX de coagulation humain plasmatique
Inhibiteur de la C1 estérase humaine
Immunoglobuline humaine normale IV
Fibrinogène humain
Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)
Immunoglobuline humaine anti-CMV (cytomégalovirus) IV
Antihémorragique, facteur VIII de coagulation sanguine (efmorocog alfa)
Facteur von Willebrand humain
Colle de fibrinogène et thrombine humaine
Facteur VIII de coagulation humain plasmatique
Facteur prothrombique activé
Fibrinogène humain
Facteur XIII de coagulation humain plasmatique
Immunoglobuline humaine normale IV
Immunoglobuline humaine normale IV
Immunoglobuline humaine normale SC
Immunoglobuline humaine tétanique IM
Immunoglobuline humaine normale IV
Facteurs VIII et Willebrand de coagulation humains plasmatiques
Anticorps monoclonal recombinant
Facteur XI de coagulation humain plasmatique
Immunoglobuline humaine normale SC
Immunoglobuline humaine normale SC
Facteur IX de coagulation humain recombinant (Albutrepenocog alfa)

127

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

IMMUNOGLOBULINES

FACTEURS
DE COAGULATIONINHIBITEURS
DE LA COAGULATIONINHIBITEURS
DE PROTÉINASESCOLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMIÈNE HUMAINETABLEAUX
RÉCAPITULATIFS

GÉNÉRALITÉ

Tableaux récapitulatifs

Statut des médicaments dérivés du sang

et de leurs analogues recombinants

Spécialité	Laboratoire	Statut	Hors GHS : T2A (T) Rétrocession (R) Ville (V)
IG HEPATITE B IM-LFB®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	
IMMUSEVEN®	Shire-Takeda	ATU	T
IMOGAM RAGE®	Sanofi Pasteur	AMM	
IVheBex®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
KANOKAD®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
KIOVIG®	Shire-Takeda	AMM	T,R
KOVALTRY®	Bayer Healthcare	AMM	T,R
MONONINE®	CSL Behring	AMM	T,R
NORMOSANG®	Orphan Europe	AMM	T
NOVOEIGHT®	Novo Nordisk	AMM	T,R
NOVOSEVEN®	Novo Nordisk	AMM	T,R
NUWIQ®	Octapharma	AMM	T,R
OBIZUR®	Shire-Takeda	AMM	T
OCTAFIX®	Octapharma	AMM	T,R
OCTAGAM®	Octapharma	AMM	T,R
OCTANATE®	Octapharma	AMM	T,R
OCTAPLAS LG®	Octapharma	AMM	
OCTAPLEX®	Octapharma	AMM	T,R
PRIVIGEN®	CSL Behring	AMM	T,R
PROTEXEL®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
REFACTO AF®	Pfizer	AMM	T,R
RESPREEZA®	CSL Behring	AMM	T,R
RHOPHYLAC®	CSL Behring	AMM	V
RIASTAP®	CSL Behring	AMM	T,R
RIXUBIS®	Shire-Takeda	AMM	T,R
RUCONEST®	Swedish Orphan Biovitrum	AMM	T,R
TACHOSIL®	Takeda	AMM	
TEGELINE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
TISSEEL®	Baxter	AMM	
VARITECT® CP	Biotest	ATU(n)	
VEYVONDI®	Shire-Takeda	AMM	T,R
VIALEBEX®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	
VONCENTO®	CSL Behring	AMM	T,R
WILFACTIN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
WILSTART®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R
YDRALBUM®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	
ZUTECTRA®	Biotest PHARMA GmBH	AMM	T,R

128

Composition qualitative (DCI)
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IM
Facteur VII humain
Immunoglobuline humaine anti-rabique IM
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IV
Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)
Immunoglobuline humaine normale IV
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)
Facteur IX de coagulation humain plasmatique
Hémine humaine
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (turoctocog alfa)
Facteur VII activé de coagulation humain (eptacog alpha activé)
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (simoctocog alfa)
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (susoctocog alfa)
Facteur IX de coagulation humain plasmatique
Immunoglobuline humaine normale IV
Facteur VIII de coagulation humain plasmatique
Plasma inactivé par solvant détergent
Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)
Immunoglobuline humaine normale IV
Protéine C humaine
Facteur VIII de coagulation humain recombinant (Morococog alfa)
Alpha-1 antytrypsine humaine
Immunoglobuline humaine anti-D
Fibrinogène humain
Facteur IX de coagulation humain recombinant (Nanocog alfa)
inhibiteur de la C1 estérase humaine recombinant (conestat alfa)
Eponge à base de collagène imprégnée de fibrinogène humain
Immunoglobuline humaine normale IV
Colle de fibrinogène et thrombine humaine
Immunoglobuline humaine anti-varicelle zona (VZV) IV
Facteur von Willebrand recombinant
Albumine humaine
Facteur Willebrand et facteur VIII de coagulation humains plasmatiques
Facteur Willebrand de coagulation humain plasmatique
Facteur Willebrand et facteur VIII de coagulation humains plasmatiques
Albumine humaine
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B SC

129



Tableaux récapitulatifs

Étapes spécifiques de sécurisation

(données des laboratoires)

Spécialité	Étapes spécifiques d'inactivation virale				Étape d'élimination des agents infectieux
	Solvant Détergent (SD)	Pasteurisation	pH acide	Chauffage	Nanofiltration (nm)
ACLOTINE®		X			15-20 nm
ADVATE®	X				
AFSTYLA®	X				20 nm
ALBUNORM®		X			
ALFALASTIN®		X			
ALPROLIX®					15 nm
ARTISS®	X			thermique à la vapeur	
ATENATIV®					
ANTITROMBINA III BAXALTA®	X			10 h à 60°C	
BENEFIX®	X				20 nm
BERINERT®		X			15-20 nm
BETAFACT®	X				15 nm
CINRYZE®	NR	NR	NR	NR	NR
CLAIRYG®	X				20-50 nm
CLOTTAFAC®	X			à sec	35 nm
CONFIDEX®		X			20 nm
CYTOTECT®	X				20 nm
ELOCTA®	X				15 nm
EQWILATE®					
EVICEL®	X	composant 1 X			composant 2 28 nm
FACTANE®	X				15-35 nm
FEIBA®		X			35 nm
FIBRYGA®	X				20 nm
FIBROGAMMIN®		X			20 nm
FLEBOGAMMA DIF®	X	X	X		20 nm
GAMMAGARD®	X				35 nm
GAMMANORM®	X				
GAMMATETANOS®	X				
GAMUNEX®			X		20 nm
HAEMATE P®	X	X			
HEMLIBRA®			X		
HEMOLEVEN®	X				15 nm
HIZENTRA®					20 nm
HYQVIA®	X		X		35 nm
IDELVION®	X				20 nm
IG HEPATITE B IM-LFB®	X				

130

Spécialité	Étapes spécifiques d'inactivation virale				Étape d'élimination des agents infectieux
	Solvant Détergent (SD)	Pasteurisation	pH acide	Chauffage et autre	Nanofiltration (nm) et autre
IMMUSEVEN®				thermique à la vapeur NR	35 nm
IMOGAM RAGE®	NR	NR	NR		NR
IVheBex®			X		
KANOKAD®	X				20 nm
KIOVIG®	X		X		35 nm
KOVALTRY®					20 nm
MONONINE®				thiocyanate de Na NR	20 nm
NORMOSANG®	NR	NR	NR		NR
NOVOEIGHT®	X				20 nm
NOVOSEVEN®	X				
NUWIQ®	X				20 nm
OBIZUR®	X				15 nm
OCTAFIX®	X				20 nm
OCTAGAM®	X		X		
OCTANATE®	X			à sec	
OCTAPLAS LG®	X				chromatographie d'affinité LG
OCTAPLEX®	X				20 nm
PRIVIGEN®					20 nm
PROTEXEL®	X				15-20 nm
REFACTO AF®	X				35 nm
RESPREEZA®		X			20 nm
RHOPHYLAC®	X				15 nm
RIASTAP®		X			
RIXUBIS®	X				15 nm
RUCONEST®	X				15 nm
TACHOSIL®		X			
TEGELINE®			X		35 nm
TISSEEL®	X			thermique à la vapeur	
VARITECT® CP	X				20 nm
VEYVONDI®	X				
VIALBEX®		X			
VONCENTO®	X			à sec	
WILFACTIN®	X			à sec	35 nm
WILSTART®	X			à sec	15 et 35 nm
YDRALBUM®		X			
ZUTECTRA®	X				20 nm

131

Tableaux récapitulatifs

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du

sang et de leurs analogues recombinants

Important : utiliser le nécessaire d'administration fourni avec le médicament

Spécialité	Administration	
	Voie	Débit
ACLOTINE®	IV	4 mL/min injection lente
ADVATE®	IV	10 mL/min injection lente
AFSTYLA®	IV	10 mL/min injection lente
ALBUNORM®	IV	4 mL/min
ALFALASTIN®	IV	4 mL/min injection lente
ALPROLIX®	IV	10 mL/min
ARTISS®	Application épile-sionnelle uniquement	-
ATENATIV®	IV	50 UI/min injection lente - 100 UI/min max
ANTITROMBINA III BAXALTA®	IV	5 mL/min max injection lente
BENEFIX®	IV	4 mL/min injection lente
BERINERT®	IV	4 mL/min injection lente
BETAFACT® 100 UI/mL	IV	4 mL/min injection lente
CINRYZE®	IV	1 mL/min pendant 10 mn
CLAIRYG®	IV	1 à 4 mL/kg/h augmentation progressive
CLOTTAFAC®	IV	4 mL/min injection lente et 20 mL/min en cas d'hémorragies sévères
CONFIDEX®	IV	3 UI/kg/min, soit 8 mL/min
CYTOTECT®	IV	0,08 mL/kg/h puis si bonne tolérance progressivement jusqu'à 0,8 mg/kg/h
ELOCTA®	IV	10 mL/min
EQWILATE®	IV	2 à 3 mL/mn
EVICEL®	Application épile-sionnelle uniquement	-
FACTANE®	IV	4 mL/min injection lente
FEIBA®	IV	2 U/kg/min
FIBRYGA®	IV	10 mL/min
FIBROGAMMIN®	IV	4 mL/mn injection lente
FLEBOGAMMA DIF® 5 %	IV	0,6 à 1,2 mL/kg/h (max. 6 mL/kg/h)
FLEBOGAMMA DIF® 10 %	IV	0,6 mL/kg/h (max. 4,8 mL/kg/h)

132

Température conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution ⁽²⁾		
	°C	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale	T°C
< 25°C		2 ans		6 h	20-25°C
2 à 8°C	2 ans	6 mois ⁽³⁾		3 h	< 25°C
2 à 8°C	3 ans	3 mois ⁽³⁾		48 h	< 25°C
< 25°C		3 ans		Prêt à l'emploi	-
< 25°C		3 ans		3 h	< 25°C
2 à 8°C	4 ans	6 mois (< 30°C)		6 h	< 30°C
≤ -20 °C	2 ans (≤ -20°C)	-		<ul style="list-style-type: none"> • 4 h entre 33 et 37°C si décongélation entre 33 et 37°C ⁽¹⁾ • 14 jours ⁽¹⁾ entre 20 et 25°C si décongélation < 25°C ⁽¹⁾ 	
				12 h	
2 à 8°C	3 ans	1 mois		Adm. immédiate	-
< 30°C		2 ans		3 h	< 30°C
< 25°C		30 mois		8 h	25°C
2 à 8°C	30 mois	6 mois ⁽³⁾		12 h	< 25°C
< 25°C		2 ans		3 h	15-25°C
< 25°C		2 ans		Prêt à l'emploi	-
< 25°C		3 ans		6 h	< 25°C
< 25°C		3 ans		8 h	< 25°C
2 à 8°C	Voir conditionnement	-		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	3 ans	6 mois ⁽³⁾		6 h	< 30°C
2 à 8°C	3 ans	2 mois		4 h	25°C
-18°C	2 ans (< -18°C)	-		<ul style="list-style-type: none"> • 24 h entre 20 et 25°C si décongélation entre 33 et 37°C ⁽¹⁾ • 24 h entre 20 et 25°C si décongélation < 25°C ⁽¹⁾ • 30 jours entre 2 et 8°C si décongélation entre 2 et 8°C ⁽¹⁾ 	
2 à 8°C	3 ans	6 mois ⁽³⁾		3 h	< 25°C
25°C		2 ans		3 h	< 25°C
< 25°C		2 ans		24 h	< 25°C
2 à 8°C	3 ans	-		8 h	2° à 8°C
< 30°C		2 ans		Prêt à l'emploi	-
< 30°C		2 ans		Prêt à l'emploi	-

133

Tableaux récapitulatifs

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du

Spécialité	Administration	
	Voie	Débit
GAMMAGARD®	IV	0,5 à 4 mL/kg/h (max. 8 mL/kg/h)
GAMMANORM®	SC	Débit initial 10 mL/h/pompe
GAMMATETANOS®	IM (SC possible)	Injection lente
GAMUNEX®	IV	0,6 à 1,2 mL/kg/h
HAEMATE P®	IV	4 mL/min injection lente
HEMLIBRA®	SC	2 mL max par site d'injection
HEMOLEVEN®	IV	4 mL/min injection lente
HIZENTRA®	SC	Débit initial 20 mL/h/site
HYQVIA®	SC	Patient < 40 kg : débit initial 5 mL/h Patient ≥ 40 kg : débit initial 10 mL/h
IDELVION®	IV	5 mL/min
IG HEPATITE B IM-LFB®	IM	-
IMMUSEVEN®	IV	2 mL/mn max
IMOGAM RAGE®	IM (SC possible)	-
IVheBex®	IV	1 à 4 mL/kg/h augmentation progressive
KANOKAD®	IV	2 mL/min injection lente
KIOVIG®	IV	0,5 à 6 mL/kg/h (max. 8 mL/kg/h)
KOVALTRY®	IV	2 mL/min
MONONINE®	IV	2 mL/min injection lente
NORMOSANG®	IV	Injection lente > à 30 min
NOVOEIGHT®	IV	< 2 mL/min injection lente
NOVOSEVEN®	IV	Bolus en 2 à 5 min
NUWIQ®	IV	4 mL/min
OBIZUR®	IV	1 à 2 mL/min
OCTAFIX®	IV	3 mL/min
OCTAGAM® 5 %	IV	1 à 5 mL/kg/h augmentation progressive
OCTAGAM® 10 %	IV	0,6 à 7,2 mL/kg/h augmentation progressive
OCTANATE®	IV	3 mL/min

134

sang et de leurs analogues recombinants

Température conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution ⁽²⁾		
	°C	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale	T°C
< 25°C		2 ans		2 h	< 25°C
2 à 8°C		3 ans	1 mois ⁽³⁾	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		2 ans	-	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		3 ans	6 mois	Prêt à l'emploi	< 25°C
< 25°C		3 ans		48 h	< 25°C
2 à 8°C		30 mois	7 jours (≤ 30°C)	-	-
2 à 8°C		2 ans	-	24 h	< 25°C
< 25°C		30 mois		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		3 ans		Prêt à l'emploi	-
25°C		3 ans		8 h	< 25°C
2 à 8°C		3 ans	-	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		3 ans	6 mois ⁽³⁾	3 h	≤ 25°C
2 à 8°C		3 ans	-	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		3 ans	-	24 h	< 25°C
2 à 8°C		3 ans	-	3 h	15-25°C
< 25°C		2 ans		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		30 mois	12 mois ⁽³⁾	3 h	< 25°C
2 à 8°C		2 ans	1 mois ⁽³⁾	24 h	< 25°C
2 à 8°C		2 ans	-	1 h après dilution	< 25°C
2 à 8°C		2 ans	9 mois ⁽³⁾ (< 30°C) 3 mois (entre 30 et 40°C)	4 h 24 h	< 40°C 2 à 8°C
< 25°C		3 ans		6 h 24 h	25°C 5°C
2 à 8°C		2 ans	1 mois ⁽³⁾	24 h	< 25°C
2 à 8°C		30 mois	-	3 h	2 à 8°C
< 25°C		2 ans		24 h	2 à 8°C
< 25°C		2 ans		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		2 ans	9 mois ⁽³⁾	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C		2 ans	-	Adm. immédiate	-

135

Tableaux récapitulatifs

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du

Spécialité	Administration	
	Voie	Débit
OCTAPLAS LG®	IV	1 mL/kg/min
OCTAPLEX®	IV	1 mL/min puis 2 à 3 mL/mn injection lente
PRIVIGEN®	IV	0,3 à 4,8 mL/kg/h (max. 7,2 mL/kg/h pour les patients atteints de DIP) augmentation progressive
PROTEXEL®	IV	4 mL/min injection lente
REFACTO AF®	IV	4 mL/min injection lente
RESPREEZA®	IV	0,08 mL/kg/min maximum
RHOPHYLAC®	IV/IM	-
RIASTAP®	IV	< 5 mL/min
RIXUBIS®	IV	10 mL/min
RUCONEST®	IV	Injection lente (5 min)
TACHOSIL®	Application épileptique uniquement	-
TEGELINE®	IV	1 à 4 mL/kg/h augmentation progressive
TISSEEL®	Application épileptique uniquement	-
VARITECT® CP	IV	Débit initial 0,1 mL/kg/h
VEYVONDI®	IV	4 mL/min
VIALEBEX®	IV	4 mL/min
VONCENTO®	IV	6 mL/min
WILFACTIN®	IV	4 mL/min injection lente
WILSTART®	IV	4 mL/min injection lente
YDRALBUM®	IV	4 mL/min
ZUTECTRA®	SC	Injection lente

(1) Stabilité après décongélation, ne pas mettre au réfrigérateur après décongélation.
*24 h si poches stériles intactes, 8 h si poches stériles ouvertes (sous flux stérile).

sang et de leurs analogues recombinants

Température conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution ⁽²⁾	
	°C	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale
≤ -18°C	4 ans (≤ -18°C)		Après décongélation : 5 jours entre 2 et 8°C 8 h entre 20 et 25°C	
< 25°C	3 ans		8 h	< 25°C
< 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	2 ans	-	Adm. immédiate	-
2 à 8°C	3 ans	3 mois ⁽³⁾	3 h	< 25°C
< 25°C	3 ans		3 h	25°C
2 à 8°C	3 ans	-	Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	5 ans		8 h	< 25°C
2 à 8°C	2 ans	-	3 h	< 30°C
< 25°C	4 ans		24 h	2 à 8°C
< 25°C	3 ans		24 h	< 25°C
< -20°C	2 ans si < -20°C		<ul style="list-style-type: none"> • 72 h si décongélation à temp. ambiante et conservé à < 25°C⁽¹⁾ • 12 h si décongélation entre 33 et 37°C et conservé entre 33 et 37°C 	
2 à 8°C	Voir conditionnement	-	Prêt à l'emploi	-
≤ 30°C	3 ans		3 h 24 h	25°C 2 à 8°C
< 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
< 25°C	2 ans		8 h 24 h	< 25°C 2 à 8°C
< 25°C	3 ans		24 h	< 25°C
2 à 8°C	3 ans	6 mois ⁽³⁾	3 h	< 25°C
< 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
2 à 8°C	2 ans	-	Prêt à l'emploi	-

(2) Sous réserve du respect des règles d'asepsie.

(3) Ne pas réfrigérer à nouveau et inscrire sur le conditionnement la date de mise à température ambiante.

COORDONNÉES DES PHARMACIES À USAGE INTÉRIEUR

Région	Centre de traitement des hémophiles	Tél. rétrocession	Tél. secrétariat pharmacie
ALSACE	CHU de Strasbourg	03 88 12 80 46	03 88 12 78 03
AQUITAINE	CHU de Bordeaux	05 57 82 13 30	05 56 79 55 03
AUVERGNE	CHU de Clermont-Ferrand	04 73 75 17 68	04 73 75 17 60
BOURGOGNE	CHU de Dijon	03 80 29 34 35	03 80 29 55 64
BRETAGNE	CHU de Rennes	02 99 28 42 50	02 99 28 42 50
	CHU de Brest	02 98 22 33 67	02 98 34 25 64
CENTRE	CHU de Tours	02 47 47 69 90	02 47 47 83 90
CHAMPAGNE-ARDENNES	CHU de Reims	03 26 78 93 16	03 26 78 39 87
FRANCHE-COMTÉ	CHU de Besançon	03 81 66 86 09	03 81 66 84 92
	CHU Cochin	01 58 41 23 09	01 58 41 22 97
PARIS	CHU Necker	01 44 49 51 33	01 44 49 51 92
	CHU Bicêtre	01 45 21 29 59	01 45 21 29 64
ÎLE-DE-FRANCE	CH Versailles	01 39 63 81 57	01 39 63 81 53
	CH Montmorency	01 45 21 32 12	01 45 21 29 64
LANGUEDOC-ROUSSILLON	CHU de Montpellier	04 67 33 68 43	04 67 33 85 62
LIMOUSIN	CHU de Limoges	05 55 05 61 55	05 55 05 61 55
LORRAINE	CHU de Nancy	03 83 15 44 67	03 83 15 44 10
MIDI-PYRÉNÉES	CHU de Toulouse	05 67 77 10 73	05 67 77 10 55
NORD-PAS DE CALAIS	CHU de Lille	03 20 44 44 52	03 20 44 60 11
BASSE-NORMANDIE	CHU de Caen	02 31 06 46 66	02 31 06 46 66
	CHU de Rouen	02 32 88 81 54	02 32 88 82 07
PICARDIE	CHU d'Amiens	03 22 08 71 60	03 22 08 71 40
PROVENCE-ALPES	CHU Nice	04 92 03 62 71	04 92 03 62 71
CÔTE AZUR	CHU de Marseille	04 91 38 39 36	04 91 38 39 35
	CHU de Nantes	02 40 08 44 05	02 40 08 41 54
PAYS DE LOIRE	CH du Mans	02 43 43 29 60	02 43 43 43 76
	CHU d'Angers	02 41 35 40 71	02 41 35 35 41
POITOU-CHARENTES	CHU de Poitiers	05 49 44 38 01	05 49 44 38 01
	CHU de Lyon	04 72 11 03 91	04 72 35 72 45
RHÔNE-ALPES	CHU de Saint-Etienne	04 77 82 80 78	04 77 82 80 70
	CHU de Grenoble	04 76 76 51 76	04 76 76 54 97
	CH Annecy	04 50 63 68 37	04 50 63 62 46
	CH de Chambéry	04 79 96 51 96	04 79 96 51 96
MARTINIQUE	CHU de Fort-de-France	05 96 55 21 35	05 96 55 21 35
CORSE	CH de Bastia (CRTH à Marseille)	04 95 59 13 02	04 95 59 13 02
LA RÉUNION	CHU de la Réunion	02 62 90 63 53	02 62 90 53 50

DES CENTRES DE TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE

Adresse des pharmacies à usage intérieur
Hôpital Hautepierre, 1 avenue Molière - 67098 STRASBOURG
Hôpital Pellegrin, 1 place Amélie Raba Leon - 33076 BORDEAUX
Hôpital Gabriel Montpied, 30 place Henri Dunant - 63003 CLERMONT-FERRAND
Hôpital du Bocage, 14 rue Gaffarel - 21080 DIJON
Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux - 35033 RENNES
Hôpital Cavale Blanche, boulevard Tanguy Prigent - 29609 BREST
Hôpital Trousseau, route de loches - 37170 CHAMBRAY-LÈS-TOURS
Hôpital Robert Debré, avenue du général Koenig - 51092 REIMS
Hôpital Jean Minjoz, boulevard Fleming - 25030 BESANÇON
Hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint-Jacques - 75014 PARIS
Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres - 75015 PARIS
Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc - 94275 LE KREMLIN-BICÈTRE
Hôpital Mignot, 177 rue de Versailles - 78157 LE CHESNAY
Hôpital Simone Weil, 1 rue Jean Moulin - 95160 MONTMORENCY
Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 MONTPELLIER
Hôpital Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King - 87042 LIMOGES
Hôpital Brabois, 4 rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY
Hôpital Purpan, place du Docteur Baylac - 31059 TOULOUSE
Hôpital de Lille, rue Philippe Marache - 59037 LILLE Cedex
Hôpital Côte de Nacre, avenue de la Côte de Nacre - 14033 CAEN
Hôpital Charles Nicolle, 1 rue de Germont - 76000 ROUEN
CHU Amiens, route de Conty - 80054 AMIENS
Hôpital de l'Archet, 151 route de Saint Antoine de Ginestière - 06202 NICE
Hôpital de la Conception, 147 boulevard Baille - 13005 MARSEILLE
Hôpital Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau - 44093 NANTES
Centre Hospitalier du Mans, 194 avenue Rubillard - 72037 LE MANS
Hôpital d'Angers, 4 rue Larrey - 49933 ANGERS
Hôpital La Milétrie, 2 rue de la Milétrie - 86000 POITIERS
Groupement Hospitalier Est, 28 avenue du Doyen Lépine - 69677 BRON Cedex
Hôpital Nord, avenue Albert Raimond - 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ
Hôpital Nord A. Michallon, boulevard de la Chantourne - 38700 LA TRONCHE
CTL 21, impasse des Illettes, Z.I. des îles - 74370 METZ-TESSY
Hôpital de Chambéry, 8 square Massalaz - 73011 CHAMBERY
Hôpital Zobda-Quitman, quartier La Meynard - 97200 FORT-DE-FRANCE
Hôpital de Bastia, route impériale - 20604 BASTIA
Hôpital Félix Guyon, allée des Topazes, CS 11021 - 97400 SAINT-DENIS

COORDONNÉES DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS (liste non exhaustive)

Association	Coordonnées
Association Française des Hémophiles (AFH)	6 rue Alexandre Cabanel - 75739 PARIS Cedex 15 Tél. : 01 45 67 77 67 - Fax : 01 45 67 85 44 E-mail : info@afh.asso.fr - www.afh.asso.fr/
Association IRIS (Immuno-déficience primitive, recherche, information, soutien)	195 avenue Victor Hugo - 54200 TOUL Tél. : 03 83 64 09 80 www.associationiris.org/
Association des Malades Souffrant d'Angio-œdèmes (AMSAO)	Secrétaire AMSAO 19 rue du Strengfeld - 67450 MUNDOLSHEIM Tél. : 03 88 81 89 71 Email : amsao@free.fr - www.amsao.fr/
ADAAT Alpha1-France (Déficit en alpha-1 antitrypsine)	2719 route des Courounets - 82350 ALBIAS Email : adaat@alpha1-france.org

CENTRE DE RÉFÉRENCE OU SOCIÉTÉS SAVANTES (liste non exhaustive)

Centre	Coordonnées
Centre Français de Porphyries	Répondeur 24h sur 24h au 01 47 60 63 34 Hôpital Louis Mourier - 178 rue des Renouillers - 92701 COLOMBES Cedex Tél. : 01 47 60 63 31 / Fax : 01 47 60 67 03 www.porphyrrie.net
CEREDIH (Le Centre de Référence Déficit Immunitaires Héritaires)	Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres - 75743 PARIS Cedex 15 registre.ceredih@nck.aphp.fr
MHEMO (Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles)	Groupement Hospitalier Est - Hôpital Cardiologique Louis Pradel - 59 boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex Tél. : 04 72 11 88 22 https://mhemo.fr
Centre de référence de la maladie de Willebrand (CRMW)	Pôle d'Hématologie - Institut Cœur Poumons - Bd J. Leclercq 59037 LILLE Cedex Tél. : 03 20 44 48 45
Centre de référence hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH)	Groupement Hospitalier Est - Hôpital Cardiologique Louis Pradel 59 boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex Tél. : 04 72 11 88 22
Centre National de Référence des Angioœdèmes à Kinines (CREAK)	http://www.haei.org/fr/node/1332/10 Site Grenoble : CHU Grenoble - Hôpital Nord à la Tronche, bd de la Chantourne - 38700 LA TRONCHE Tél. : 04 76 76 76 40 creak@chu-grenoble.fr Site Lyon : Hospices Civils de Lyon - Hôpital Edouard Herriot - 69000 LYON Site Lille : CHU Lille - Hôpital Claude Heriez - 59000 Lille
ORPHANET (Portail des maladies rares et médicaments orphelins)	Orphanet INSERM US14 - Rare Disease Platform 96 rue Didot - 75014 PARIS, France Tél. : 01 56 53 81 37 - Fax : 01 56 53 81 38 info-services@maladiesraresinfo.org - Tél. : 0 810 631 920 www.orpha.net - www.maladiesraresinfo.org
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)	91 bd de Sébastopol - 75002 PARIS Tél. : 01 43 43 01 00 www.cngof.fr
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)	contact@sfar.org https://sfar.org
Centre national de référence des microangioopathies thrombotiques (CNR-MAT)	Hôpital Saint-Antoine - 184 rue du faubourg Saint-Antoine - 75012 PARIS Tél. : 01 49 28 26 21 www.cnr-mat.fr



CONTACTS DES 31 CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT (Données ANSM 2019)

Villes	Téléphone	Courriel	Fax
AMIENS	03 22 08 70 96	pharmacovigilance@chu-amiens.fr	03 22 08 70 95
ANGERS	02 41 35 45 54	pharmacovigilance@chu-angers.fr	02 41 35 55 02
BESANCON	03 81 66 84 74	pharmacovigilance@chu-besancon.fr	03 81 66 85 58
BORDEAUX	05 56 79 55 08	pharmacovigilance@u-bordeaux.fr	05 57 57 46 60
BREST	02 98 34 79 75	crpv.brest@chu-brest.fr	02 98 34 79 77
CAEN	02 31 06 46 72	pharmacovigilance@chu-caen.fr	02 31 06 46 73
CLERMONT-FERRAND	04 73 75 48 31	pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr	04 73 75 48 32
DIJON	03 80 29 37 42	pharmacovigilance@chu-dijon.fr	03 80 29 37 23
GRENOBLE	04 76 76 51 45	pharmacovigilance@chu-grenoble.fr	04 76 76 56 55
LILLE	03 20 96 18 18	pharmacovigilance@chru-lille.fr	03 20 44 56 87
LIMOGES	05 55 05 67 43	pharmacovigilance@chu-limoges.fr	05 55 05 62 98
LYON	04 72 11 69 97	centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr	04 72 11 69 85
MARSEILLE	04 91 74 75 60	pharmacovigilance@ap-hm.fr	04 91 74 07 80
MONTPELLIER	04 67 33 67 57	pharmacovigilance@chu-montpellier.fr	04 67 33 67 51
NANCY	03 83 65 60 85	crpv@chu-nancy.fr	03 83 65 61 33
NANTES	02 40 08 40 96	pharmacovigilance@chu-nantes.fr	02 40 08 40 97
NICE	04 92 03 47 08	pharmacovigilance@chu-nice.fr	04 92 03 47 09
PARIS – Pitié-Salpêtrière	01 42 16 16 79	pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr	01 42 16 16 88
PARIS – HEGP	01 56 09 39 88	crpv.hegp@egp.aphp.fr	01 56 09 56 67
PARIS – Henri Mondor	01 49 81 47 00	hmn-pharmacovigilance@aphp.fr	01 49 81 47 63
PARIS – Saint-Antoine	01 43 47 54 69	pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr	01 43 07 07 11
PARIS – Cochin Port Royal	01 58 41 34 79 01 43 35 59 16	pharmacovigilance.hupc@aphp.fr	01 43 35 59 17
PARIS – Fernand Widal	01 40 05 43 34	pharmacovigilance.fwd.lrb@aphp.fr	01 40 35 76 28
POITIERS	05 49 44 38 36	pharmaco.clin@chu-poitiers.fr	05 49 44 38 45
REIMS	03 26 78 77 80	pharmacovigilance@chu-reims.fr	03 26 83 23 79
RENNES	02 99 28 43 63	pharmacovigilance@chu-rennes.fr	02 99 28 24 26
ROUEN	02 32 88 90 79	pharmacovigilance@chu-rouen.fr	02 32 88 90 49
SAINT-ÉTIENNE	04 77 12 77 37	pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr	04 77 12 77 74
STRASBOURG	03 88 11 64 80	pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr	03 88 11 67 26
TOULOUSE	05 61 25 51 12	pharmacovigilance@chu-toulouse.fr	05 61 25 51 16
TOURS	02 47 47 37 37	crpv@chu-tours.fr	02 47 47 38 26



CONTACTS LABORATOIRES ET PHARMACOVIGILANCE (Données laboratoires)

Laboratoires	Téléphone	Courriel	Fax	Site internet
BAXTER	01 34 61 51 49	france_vigilance@baxter.com	01 34 61 24 12	baxter.fr
BAYER HEALTHCARE	0 800 87 54 54	frenchdrugsafety@bayerhealthcare.com	03 28 16 39 09	bayerhealthcare.fr
BIOTEST	01 84 17 56 20	info@biotest.fr	01 39 20 20 81	biotest.Com
CSL BEHRING	01 53 58 54 00	infomedfrance@cslbehring.com	01 53 58 56 83	cslbehring.fr
ETHICON	01 55 00 22 33	ethio@jnfr.jnj.com	01 55 00 28 34	fr.ethicon.com
GRIFOLS	04 42 54 44 00	https://www.grifols.com/en/notification-of-adverse-reaction		grifols.com
LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 04	infomed@lfb.fr pharmacovigilance@lfb.fr	01 69 82 73 25	groupe-lfb.com
NOVO NORDISK	08 00 80 30 70	infomed@novonordisk.com	01 41 97 66 01	novonordisk.fr
OCTAPHARMA	01 41 31 00 00	fr2pharmacovigilance@octapharma.com	01 41 31 80 11	octapharma.com
ORPHAN EUROPE	01 47 73 64 58	DPTPharmacovigilance@orphan-europe.com	01 49 00 18 00	orphan-europe.com
PFIZER	01 58 07 33 89	https://www.pfizer.fr/contact	01 41 02 79 71	pfizer.fr
SANOFI PASTEUR	0 800 394 000	https://www.sanofi.fr		sanofi.fr
SHIRE-TAKEDA	01 40 67 33 00	drugsafety.fbnl@shire.com	01 42 56 47 50	shire.fr
SOBI	01 85 78 03 40	vigilance.fr@sobi.com	01 85 78 03 41	www.sobifrance.fr
TAKEDA	01 56 61 48 48	pharmacovigilance@takeda.com		takeda.com

INFORMATIONS POUR LES LIVRAISONS EN URGENCE (Données laboratoires)

Fournisseur	Téléphone
BAXTER	Pas de possibilité de livraison en urgence
BAYER HEALTHCARE	Le samedi matin uniquement ; appeler le service des commandes le vendredi (jusqu'à 16 heures). Tél. : 03 28 16 34 34
BIOTEST	Pas de possibilité de livraison en urgence
CSL BEHRING	06 10 70 41 13 (CSP)
ETHICON	Pas de possibilité de livraison en urgence
GRIFOLS	04 42 54 44 00
INRESA	Pas de possibilité de livraison en urgence
LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 72 92
NOVO NORDISK	Astreinte NOVO NORDISK (via régulation SAMU92/SOS LABO) au 0800 80 30 70
OCTAPHARMA	01 41 31 80 00
ORPHAN EUROPE	01 47 73 64 58, tél. du siège sur lequel un répondeur indiquera le portable d'astreinte du pharmacien. Ce dernier décidera de l'envoi d'un colis urgent ou indiquera l'hôpital le plus proche pouvant dépanner
PFIZER	Contactez les HCL de LYON qui organisent le dépannage : 04 78 86 33 91 ou 04 78 86 33 88 ou 04 78 86 33 69
SANOFI PASTEUR	Pas de possibilité de livraison en urgence
SHIRE-TAKEDA	Lundi au vendredi de 9h à 17h30 : 01 40 67 34 34 En dehors de ces horaires : 01 40 67 32 90
SOBI	01 85 78 03 40
TAKEDA	Pas de possibilité de livraison en urgence
VIOPHARMA	03 21 60 97 10



Ac	Anticorps
AFSSAPS	Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé, aujourd'hui ANSM
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATU(n)	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
AVK	Anti-Vitamine K
CG	Culot Globulaire
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée
EPPI	Eau Pour Préparations Injectables
EFS	Etablissement Français du Sang
F	Facteur
GHS	Groupement Homogène de Séjours
Ig	Immunoglobuline
INR	International Normalized Ratio (standardisation du suivi des patients sous AVK exclusivement)
InVS	Institut de Veille Sanitaire aujourd'hui Santé publique France
NaCl	Chlorure de sodium
MDP	Médicament Dérivé du Plasma humain
MDS	Médicament Dérivé du Sang humain
PSL	Produit Sanguin Labile
PTT	Protocole Thérapeutique Temporaire
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
Rh	Rhésus
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
TP	Taux de Prothrombine
U	Unités
UB	Unités Bethesda
UCFE	Unité de Correction de Facteur VIII
FECU	Factor Eight Correctional Unit
UI	Unité Internationale
FWW	Facteur Von Willebrand
vWFRCo	Facteur Willebrand exprimé en cofacteur de la ristocétine

Partie réglementaire

Lois :

- Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de Transfusion Sanguine et de médicaments dérivés du sang humain.
- Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme et modifiant le Code de la Santé Publique. Décrets d'application du 4 mars 1999 (Décrets n° 99-142 à 151).
- Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- Loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement pour la sécurité sociale pour 2015.
- Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Décrets :

- Décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L. 666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat).
- Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le Code de la Santé Publique. JO du 7 mai 1995.
- Décret n° 2004-546 du 15 Juin 2004 définit 5 catégories de médicaments soumis à prescription restreinte.
- Décret n° 2008-108 du 5 février 2008 sur la validité d'une ordonnance renouvelable, exprimée dans le cadre d'un traitement chronique.
- Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement.
- Décret n° 2011-763 du 28 juin 2011 relatif à la gestion des déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en autotraitement.
- Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.
- Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.
- Décret n° 2015-100 du 2 février 2015 relatif au plasma dans la production intervient un processus industriel.
- Décret n° 2016-995 du 20 juillet 2016 relatif aux lettres de liaison.

Arrêtés :

- Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
- Arrêté du 24 décembre 1997 relatif aux conditions d'utilisation des traitements automatisés des informations dans la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang.
- Arrêté du 3 février 2015 relatif aux modalités de conservation en vue de la délivrance, de la délivrance et de la traçabilité des plasmas à finalité transfusionnelle dans la production desquels intervient un processus industriel bénéficiant d'une autorisation d'importation.

Instructions :

- Instruction DGS/DGOS du 20 janvier 2017 relative au plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel.
- Instruction DGS/DGOS du 3 mars 2017 relative à la dispensation des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX qui à pour objet de rappeler que les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé doivent être en mesure de dispenser sans modification les facteurs anti-hémophiliques VIII et IX prescrits, à l'exception des cas justifiés des situations d'urgence médicale.
- Instruction DGS/SP/SP1/2018/205 du 28 septembre 2018 relative à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de rougeole.

Circulaires :

- Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins.
- Circulaire DHOS/F/DSS/1 A n° 2005-181 du 5 avril 2005 relative à la campagne tarifaire 2005 des établissements de santé antérieurement financés par dotation globale.
- Circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS/2008-92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en Immunoglobulines normales et à la gestion des situations de tension.



Décisions :

- Décision n° 349717 du 23 juillet 2014 du conseil d'état statuant en contentieux sur le plasma frais congelé déleucocyté viro-inactivé par solvant-détergent (SD) dans la préparation duquel est intervenu un processus industriel.
- Décision du 02 février 2018 relative aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
- Décision du 01/04/2019 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.

Recommandations ANSM, société savante ou centre de référence

- Arrêt de la Cour de Justice de l'Union européenne, 1^{ère} chambre, du 13 mars 2014, Octapharma France SAS c/Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, AFF. C-512/12.
- Note DHOS/SDE/bureauE2 du 25/08/2008 sur la prescription et la disponibilité des médicaments à base d'immunoglobulines humaines intraveineuses dans le contexte d'une situation internationale de forte tension des approvisionnements.
- Alerte MED 2010 10 / B 27 du 27 décembre 2010 « Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (Ig IV) ».
- Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) 26/03/2014 - Ministère des affaires Sociales et de la sante, DGS, Département des Urgences Sanitaires : Tension d'approvisionnement en Immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses sur le marché français : Rappel de la hiérarchie des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses IGIV.
- Avis n° 55 du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) du 1^{er} octobre 1997 sur l'information donnée aux patients à propos de la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeld-Jakob par des composants du sang.
- Avis n° 85 du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) du 4 novembre 2004 sur l'information à propos du risque de transmission sanguine de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
- Recommandations AFSSAPS 28/03/2003 : Concernant l'utilisation de l'albumine humaine à usage thérapeutique.
- Recommandation du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français - Décembre 2017 - Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif.
- Recommandations pour la pratique clinique de l'HAS septembre 2007 sur la prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose.
- Recommandations du CEREDIH et de PERMEDES du 26/03/2013 sur l'utilisation du GAMMAGARD® (Shire-Takeda).
- Recommandations du haut conseil de la santé publique (HCSP) du 24 mai 2013 relatif aux rappels de vaccination antitétanique dans le cadre de la prise en charge des plaies.
- Guide des vaccinations édition 2012, Direction Générale de la Santé, Comité technique des vaccinations.
- Mise au point par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé du 11/06/2014 : Conservation des médicaments en cas d'épisode de grand froid.
- Mise au point par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé du 19/07/2012 : Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur.
- Mise au point par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé du 01/06/2017 : Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur.
- Rapport de février 2004 concernant l'Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé et par les tissus et fluides d'origine humaine.
- Dossiers techniques ou résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque médicament commercialisé par les laboratoires : BAXTER S.A. - BAYER HEALTHCARE - BIOTEST - CSL BEHRING - ETHICON - GRIFOLS - INRESA - LFB BIOMEDICAMENTS - NOVO NORDISK - OCTAPHARMA - ORPHAN EUROPE - PFIZER - SANOFI-PASTEUR - ROCHE - SHIRE - SOBI - TAKEDA - VIROPHARMA.
- RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par NOVOSSEVEN® (Eptacog alfa activé) pour le « traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs », hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique. VERSION 1, JUILLET 2017.
- Rougeole : Aide-mémoire sur les recommandations vaccinales et sur les mesures préventives autour d'un cas ; Mars 2018. Ministère des solidarités et de la santé.
- NOTE D'INFORMATION - DGS/PP2/DGOS/PF2/2018/134 du 31 mai 2018 - actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes.
- Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes - ANSM (18/04/2019).
- Note d'information n° DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes.



- Guide de bon usage des spécialités à base de fibrinogène humain en France - Conservation, reconstitution, administration - ANSM - 23/09/2019.
- Stratégie du CREAK face aux tensions d'approvisionnements durables des produits dérivés du sang 04/06/2018.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Willebrand. Septembre 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2876005/fr/maladie-de-willebrand
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hémophilie. 21 octobre 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_483032/fr/hemophilie

Publications

- M. Chalopin, I. Lopez, I. Vincent, N. Stieltjes. Déficits constitutionnels RARES en facteurs de la COAGULATION. Le Moniteur Hospitalier 2013 ; 261:19-28.
- V. Chamouard, C. Chevallier, E. Pelus, V. Cahoreau, F. Danieau, I. Lopez, E. Toguyeni, R. Varin. Portage des Médicaments rétrocedés au domicile des patients : intérêts, limites et perspectives Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2013 ; 48 : 122-126.
- S. Meunier, Le pédiatre, Cahier FMC 2019.
- Meunier S. *et al.* Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. Archive de Pédiatrie, 2009 ; 16 : 1571-8.
- S. Perrin, I. Vincent, I. Lopez, N. Stieltjes. La maladie de willebrand. Le Moniteur Hospitalier 2012 ; 251: 15-23.
- Piitulainen E., Bernspang E., Bjorkman S., *et al.* Tailored pharmacokinetic dosing allows self-administration and reduces the cost of IV augmentation therapy with human alpha(1)-antitrypsin Eur J Clin Pharmacol 2003 ; 59 : 151-156).
- Runyon BA. American Association for the Study of Liver Diseases practice guideline. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. Hepatology. 2013 Apr; 57(4): 1651-3.
- Schevd JF. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires EMC. Hématologie, 13-021-B-10; 2008.
- C. Solomon. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. British Journal of Anaesthesia 104 (5)/555-62 (2010). Doi: 10.1093/bja/aeq058.
- Steib A., Tacquard C., Cinca E., Albaladejo P. Gestion des anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie programmée ou urgente. Nouvelles propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire. *Médecine Thérapeutique. mt* 2017 ; 23 (1) : 4-13.
- J. Traclet , P. Delaval , P. Terrioux , J.-F. Mornex Traitement substitutif de l'emphysème au cours du déficit en alpha-1 antritypsine. Revue des Maladies Respiratoires, Volume 32, numéro 4, pages 435-446 (avril 2015).
- WFH guidelines. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia (2013), 19 e1-e47.

Dossiers techniques, RCP et dossiers du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier

- «Médicaments dérivés du sang : évaluation thérapeutique» 1997, tome XVIII, 2-3.
- «Facteurs antihémophiliques, traitement substitutif de l'hémophilie A et B». 2003, tome XXIV, 3-4.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven®, du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques» 2007, tome XXVIII, 4-5.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 2^{ème} partie : Traumatologie» 2007, tome XXVIII, 6.
- «Immunoglobulines humaines normales sous-cutanées : traitement substitutif» 2008, tome XXIX, 1.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 3^{ème} partie : Gynéco-obstétrique» 2008, tome XXIX, 2.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 4^{ème} partie : Chirurgie cardiaque» 2008, tome XXIX, 3.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven®, du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 5^{ème} partie : Hématologie» 2009, tome XXX, 1.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 6^{ème} partie : Hépatogastroentérologie» 2009, tome XXX, 2.
- «Place des immunoglobulines humaines dans la prise en charge des rejets humoraux de la transplantation rénale» 2011, tome XXXI, 1.
- «Plasma solvant-détergent : plasmas thérapeutiques, OCTAPLASL®, utilisation dans les microangiopathies thrombotiques» décembre 2016, XXXVII, 6.





Votre avis compte

Pour donner votre avis ou proposer de nouvelles rubriques ou informations, vous pouvez :

- envoyer un mail à l'adresse : isabelle.lopez@aphp.fr
- ou découper et renvoyer ce coupon à : Isabelle Lopez

Service Pharmacie hôpital Cochin
27 rue du faubourg Saint Jacques - 75014 Paris

Nom : Prénom :

Hôpital ou structure :

Profession :

Adresse : Mail :

Texte :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

COLLES BIOLOGIQUES,
EPONGE MEDICAMENTEUSE
ET HÉMIANE HUMAINE

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

FACTEURS
DE COAGULATION

IMMUNOGLOBULINES

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE



GÉNÉRALITÉ

TABLEAUX
RECAPITULATIFS

COLLES BIOLOGIQUES,
EPONGE MEDICAMENTEUSE
ET HÉMIINE HUMAINE

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

FACTEURS
DE COAGULATION

IMMUNOGLOBULINES

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE



Isabelle Lopez
Service Pharmacie hôpital Cochin
27 rue du faubourg Saint Jacques
75014 Paris



TABLEAUX
RECAPITULATIFS

COLLES BIOLOGIQUES,
ÉPONGE MÉDICAMENTEUSE
ET HÉMINE HUMAINE

INHIBITEURS
DE PROTEINASES

INHIBITEURS
DE LA COAGULATION

FACTEURS
DE COAGULATION

IMMUNOGLOBULINES

ALBUMINE HUMAINE
ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

D19-0206 - DÉCEMBRE 2019 - Crédit photos : Adobe Stock - Conception, réalisation : Pasaya

