

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

octaplex[®]

Complexe prothrombique humain, lyophilisé
Poudre et diluant pour la solution d'injection

Un flacon d'octaplex [®] de solution pour injection contient :		
	octaplex [®] 500 en 20 ml	octaplex [®] 1000 en 40 ml
Facteur II de coagulation humain	280-760 UI	560 – 1520 UI
Facteur VII de coagulation humain	180-480 UI	360 – 960 UI
Facteur IX de coagulation humain	500 UI	1000 UI
Facteur X de coagulation humain	360-600 UI	720 – 1200 UI
Protéine C	260-620 UI	520 – 1240 UI
Protéine S	240-640 UI	480 – 1280 UI

Médicament vendu sur ordonnance
Code ATC : B02BD01

Fabriqué par :

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235
A-1100 Vienna, Austria

Date de révision :
<24 OCTOBRE 2017>

Octapharma S.A.S.
70-72 Rue Du Maréchal Foch, BP-33
F-67381 Lingolsheim, France

Fabriqué pour :

Octapharma Canada, Inc.
308-214 King St W
Toronto, ON M5H 3S6, Canada

Numéro de contrôle de la soumission : 208004

Date d'approbation : 03 novembre 2017

Table des matières

PARTIE I : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS.....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE.....	19
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	20
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES	20
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET EMBALLAGE	21
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	22
INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	22
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE.....	29
RÉFÉRENCES.....	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	33

octaplex®

Complexe prothrombique humain, lyophilisé
Poudre et diluant pour la solution d'injection

PARTIE I : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/force	Ingrédients non médicamenteux cliniquement pertinents	
Injection intraveineuse	Poudre et diluant pour la solution d'injection/ Par flacon de 20 ml :	Héparine (80 à 310 UI / flacon de 20 ml; 160 à 620 UI/ flacon de 40 ml) citrate de sodium (de 17,0 à 27,0 mmol/l) diluant (20 ml/ 40 ml eau pour injection) <i>Pour la liste complète, consulter la section FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET EMBALLAGE</i>	
	Facteur II de coagulation humain		280-760 UI
	Facteur VII de coagulation humain		180-480 UI
	Facteur IX de coagulation humain		500 UI
	Facteur X de coagulation humain		360-600 UI
	Protéine C		260-620 UI
	Protéine S		240-640 UI
	Par flacon de 40 ml :		
	Facteur II de coagulation humain		560 – 1520 UI
	Facteur VII de coagulation humain		360 – 960 UI
	Facteur IX de coagulation humain		1000 UI
	Facteur X de coagulation humain		720 – 1200 UI
	Protéine C		520 – 1240 UI
	Protéine S		480 – 1280 UI
L'activité spécifique du facteur IX est $\geq 0,6$ UI/mg de protéines.			

DESCRIPTION

octaplex[®] est un complexe prothrombique humain qui contient les facteurs de coagulation II, VII, IX et X et les protéines C et S selon les quantités énumérées dans le tableau ci-dessus.

Le processus de fabrication d'octaplex[®] permet de réduire le risque de transmission de virus grâce au processus d'inactivation virale par un solvant/détergent (S/D) et à l'élimination des virus par la nanofiltration. La capacité d'éliminer les prions a été évaluée dans une démarche à trois étapes : QAE-Sephadex A-50, S/D + chromatographie sur DEAE Sepharose FF et nanofiltration. La préparation est conforme à la monographie sur le complexe prothrombique humain (lyophilisé) de la Pharmacopée européenne (2005:0554). Les précautions contre la transmission virale incluent : la sélection des donneurs, le dépistage des dons et des bassins de plasma ainsi que le contrôle de la qualité du produit final.

Comme pour tout produit sanguin, un des problèmes potentiels qui y est associé est la transmission d'agents pathogènes transmis par le sang, incluant ceux dont on ignore la provenance jusqu'à présent. Lorsque des produits médicaux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain sont administrés à un patient, la possibilité de transmettre un agent infectieux ne peut être totalement exclue. Cette possibilité s'applique aussi aux agents pathogènes inconnus jusqu'à présent. Ce produit est préparé à partir de grands bassins de plasma humain qui peuvent contenir les agents responsables de l'hépatite et d'autres maladies virales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

octaplex[®] est indiqué pour :

- Traitement des hémorragies et prophylaxie périopératoire des hémorragies associées à un déficit en facteurs de coagulation du complexe prothrombique causé, par exemple, par un traitement par des antagonistes de la vitamine K, ou par la correction rapide d'un déficit secondaire à un surdosage d'antagonistes de la vitamine K.

Les concentrés de complexe prothrombique humain contiennent les facteurs de coagulation II, VII, IX et X. En principe, ils sont indiqués dans la prophylaxie et le traitement de déficits acquis en un ou plusieurs de ces facteurs.

Pour les déficits acquis, les concentrés de complexe prothrombique ont été utilisés pour inverser l'action d'une anticoagulation orale due à une surdose ou en cas d'interventions chirurgicales urgentes, en cas d'hémorragies causées par une carence en vitamine K ainsi que pour le traitement de troubles de saignement à la suite d'une opération importante au foie, de maladies graves du foie ou de varices oesophagiennes [1-4].

Pour inverser un traitement d'anticoagulation orale, l'administration d'un complexe prothrombique est indiquée uniquement lorsque l'accroissement souhaité de l'activité des facteurs du complexe prothrombique ne peut être obtenu de façon efficace ou adéquate par d'autres traitements. L'administration d'un complexe prothrombique n'est pas indiquée dans les cas où le temps de Quick peut être normalisé à temps en cessant la prise d'anticoagulants oraux ou en

administrant de la vitamine K. Une surdose d'anticoagulants oraux ou le renversement d'un tel traitement en cas d'urgence, en cas de cirrhose du foie et de carence néonatale en vitamine K constituent des causes fréquentes d'acquisition d'un déficit en facteurs du complexe prothrombique [2]. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation d'octaplex® chez les enfants.

Les épisodes d'hémorragie constituent des effets indésirables courants d'un traitement anticoagulant par voie orale, qui dépendent de la durée et de l'intensité du traitement. Les hémorragies majeures, en particulier les hémorragies cérébrales, sont des complications graves qui nécessitent un renversement rapide de l'effet de l'anticoagulation. Une correction rapide de l'effet de l'anticoagulation est également indiquée lorsqu'une intervention chirurgicale urgente s'avère nécessaire. En plus de l'administration d'un supplément de vitamine K, l'administration d'un complexe prothrombique est le moyen le plus efficace de renverser rapidement le traitement anticoagulant. Étant donné l'administration de longue durée et l'accroissement du risque de surcharge de volume, l'administration de plasma frais congelé est moins appropriée dans de tels cas. Toutefois, il faut évaluer avec soin les risques et les bienfaits liés à l'utilisation d'un complexe prothrombique, incluant une estimation des contre-indications et surveillance répétée pour l'adaptation posologique [5].

Chez les patients qui présentent un déficit acquis en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (p. ex., déficit provoqué par un traitement aux antagonistes de la vitamine K), octaplex® ne doit être utilisé que lorsqu'une correction rapide du taux de complexe prothrombique est nécessaire, notamment en cas d'hémorragie majeure ou d'intervention chirurgicale d'urgence. Dans d'autres cas, une réduction de la dose de l'antagoniste de vitamine K et/ou l'administration de la vitamine K est généralement suffisante.

octaplex® doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation d'agents anticoagulants et dans le traitement de troubles de la coagulation. La prise en charge appropriée du traitement et des complications est seulement possible lorsque le diagnostic adéquat est posé et que les installations pour le traitement sont facilement accessibles.

Gériatrie (> de 65 ans) :

Nombre de patients ayant participé aux essais cliniques sur octaplex® étaient âgés de plus de 65 ans. Il n'existe aucune donnée laissant croire que son utilisation chez les patients gériatriques est associée à des différences sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

Pédiatrie (de 6 à 16 ans) :

Il n'existe actuellement aucune donnée à ce sujet.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'octaplex® en cas d'hémorragies périnatales dues à une carence en vitamine K chez le nouveau-né ou à un déficit des facteurs du complexe prothrombique.

CONTRE-INDICATIONS

- octaplex[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou à un composant du contenant. Pour la liste complète, consulter la section FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie.
- Comme octaplex[®] renferme jusqu'à 310 UI d'héparine, il ne doit pas être administré aux patients souffrant de thrombocytopenie de type II induite sous héparine ou d'allergies connues à l'héparine. Même si l'anticorps du complexe héparine-protéine ne peut être démontré, l'administration d'octaplex[®] peut entraîner un effet amplifié et la production immédiate de l'anticorps.
- octaplex[®] est contre-indiqué dans les rares cas où un individu présente un déficit en immunoglobulines A (IgA) avec production connue d'anticorps anti-IgA.
- octaplex[®] ne doit pas être administré aux patients ayant récemment subi un infarctus du myocarde, présentant un risque élevé de thrombose ou d'angine de poitrine, sauf en cas d'hémorragies pouvant être mortelles dues à une surdose d'anticoagulants oraux, ou lorsqu'une intervention chirurgicale urgente est indiquée chez des patients recevant des antagonistes de la vitamine K et dont le RIN (rapport international normalisé) est > 3.
- Chez les patients souffrant de coagulation intravasculaire disséminée (CID), l'administration d'octaplex[®] n'est pas recommandée principalement en raison de l'activité procoagulante que possède le produit. Toutefois, en cas d'épisodes mettant en jeu le pronostic vital, lorsque le traitement de substitution par le plasma frais congelé n'est pas suffisant ou qu'il ne peut être administré en raison d'un risque d'hypervolémie, octaplex[®] peut être utilisé après avoir enrayé la cause de CID. Dans ces cas-là, il est important d'administrer l'antithrombine et l'héparine avant le complexe prothrombique.
- Chez les patients traités pour des troubles de coagulation dus à une maladie chronique du foie ou à une transplantation du foie, il faut surveiller les taux d'antithrombine et, en présence d'une carence en antithrombine, on doit administrer un concentré d'antithrombine en concomitance [1,3,7]. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur octaplex[®] dans le traitement de troubles de saignement dus à une affection hépatique parenchymateuse, à des varices oesophagiennes ou en raison d'une chirurgie majeure sur le foie. Pour ces indications, un traitement au plasma frais congelé est préférable et octaplex[®] ne peut être recommandé.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

Ce produit est préparé à partir de grands bassins de plasma humain qui peuvent contenir les agents responsables de l'hépatite et d'autres maladies virales. Le médecin doit discuter avec

son patient des risques et des bienfaits de ce produit avant de lui prescrire ou lui administrer (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Généralités).

Généralités

Il est fortement recommandé qu'à chaque fois qu'octaplex[®] est administré à un patient, le nom et le numéro de lot de fabrication du produit soient enregistrés pour garder un lien entre le patient et le lot du produit.

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus pouvant causer des maladies. Le risque que de tels produits transmettent un agent infectieux a été réduit grâce au dépistage des donneurs de plasma permettant de repérer une exposition antérieure à certains virus, en testant la présence de certaines infections virales courantes et en inactivant et/ou éliminant certains virus. Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC). Les mesures prises ont une valeur limitée contre les virus non enveloppés tels que le virus de l'hépatite A (VHA) ou le parvovirus B19. L'infection au parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection foetale) et pour les personnes atteintes d'immunodéficience ou d'érythropoïèse accrue (p. ex. anémie hémolytique). Malgré ces mesures, ces produits peuvent tout de même potentiellement transmettre des maladies. Il existe aussi la possibilité que des agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Les personnes qui reçoivent des perfusions de sang ou de produits plasmatiques peuvent manifester des signes et/ou des symptômes d'infections virales. Le problème des prions est plus compliqué à régler. Le prion le plus préoccupant est celui qui cause la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ); jusqu'à présent, on n'a trouvé aucune protéine prion dans le plasma, même dans les cas cliniques liés à cette maladie. La capacité d'éliminer les prions a été évaluée dans une démarche à trois étapes et associée à un facteur d'élimination de 7,76 log₁₀ :

- Étape A : Cryoprécipitation et capture du complexe prothrombine par QAE-Sephadex A-50.
- Étape B : Étape S/D + chromatographie sur DEAE Sepharose FF
- Étape C : Nanofiltration

Les études ont porté sur PrPSc (souche 263K adaptée au hamster).

Chez les patients qui présentent un déficit acquis en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (p. ex., déficit provoqué par un traitement aux antagonistes de la vitamine K), octaplex[®] ne doit être utilisé que lorsqu'une correction rapide du taux de complexe prothrombique est nécessaire, notamment en cas d'hémorragie majeure ou d'intervention chirurgicale d'urgence. Dans d'autres cas, une réduction de la dose de l'antagoniste de la vitamine K et/ou l'administration de vitamine K est généralement suffisante. Les patients recevant un antagoniste de la vitamine K peuvent présenter un état d'hypercoagulabilité sous-jacent et une infusion de concentré de complexe prothrombique pourrait l'exacerber. L'innocuité

à long terme et l'utilisation répétée d'octaplex® n'ont pas été établies dans des études cliniques contrôlées.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) est recommandée pour les patients qui reçoivent des doses régulières et répétées de produits de complexe prothrombique dérivés de plasma humain.

Hématologie

Le traitement par des produits dérivés du plasma qui contiennent les facteurs II, VII, IX et X ont été associés à la thrombose et pourraient être associés à un risque accru de CID ou de complications thromboemboliques incluant l'infarctus du myocarde. Il existe un risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée lorsque des patients présentant un déficit acquis ou congénital, sont traités par un complexe prothrombique humain, en particulier à des doses répétées. Le risque peut être accru lors du traitement d'un déficit isolé en facteur VII, étant donné que les autres facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K, associés à des demi-vies plus longues, peuvent s'accumuler à des taux considérablement plus élevés que la normale.

Les patients recevant un complexe prothrombique humain doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes ou les symptômes de coagulation intravasculaire ou de thrombose. En raison du risque de complications thromboemboliques, une étroite surveillance est de mise lorsqu'on administre un complexe prothrombique humain à des patients ayant des antécédents de coronaropathie, d'infarctus du myocarde ou de maladie du foie, à des patients ayant subi une intervention chirurgicale, à des nouveau-nés ou à des patients qui présentent un risque élevé d'épisodes thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée. Dans chacun de ces cas, il faut évaluer les bienfaits du traitement par rapport au risque de complications. Le cas échéant, l'administration préalable d'un concentré d'antithrombine est indiquée.

octaplex® contient de l'héparine. Une baisse soudaine de la numération plaquettaire induite par une réaction allergique peut donc, dans de rares cas, être observée – taux inférieur à 100.000/ μ l ou inférieur de moitié à la numération de départ (thrombopénie de type II). Chez les patients n'ayant jamais présenté une hypersensibilité à l'héparine, cette diminution du nombre de thrombocytes peut se produire 6 à 14 jours après le début du traitement. Chez les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à l'héparine, cette baisse peut survenir au bout de quelques heures. Interrompre immédiatement le traitement par octaplex® chez les patients présentant cette réaction allergique. À l'avenir, ces patients ne devront plus recevoir de produits médicaux contenant de l'héparine.

En cas de coagulopathie de consommation et d'hyperfibrinolyse, octaplex® doit être administré uniquement après l'interruption du processus de coagulopathie de consommation par l'utilisation de mesures adéquates (p. ex., héparine, antithrombine, antifibrinolytiques).

Immunité

Un traitement de remplacement peut, en de très rares occasions, entraîner la formation d'anticorps circulants, lesquels inhibent un ou plusieurs des facteurs du complexe prothrombique humain. Si de tels inhibiteurs apparaissent, la réponse clinique sera peu manifeste. La formation

d'inhibiteurs a été évaluée dans un essai clinique (LEX-201), mais le taux d'inhibition n'a pas pu être établi en raison du faible nombre de patients ayant participé à l'essai (9 seulement).

On devrait envisager d'administrer des médicaments prophylactiques anti-allergiques aux patients ayant une prédisposition connue aux allergies. En cas de réaction anaphylactique ou allergique, on doit arrêter l'injection immédiatement. Les réactions peu graves peuvent être contrôlées par des glucocorticoïdes et/ou des antihistaminiques. En cas de troubles graves, tels qu'un choc, on doit administrer le traitement médical standard courant.

Populations spéciales

Femmes enceintes : L'innocuité d'octaplex® chez les femmes enceintes et pendant l'allaitement n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés.

Une étude sur les effets tératogènes et embryotoxiques du TNBP et de l'octoxynol (Triton X 100) a été menée sur des rats et des lapins à des doses de 50 à 900 µg/kg de poids corporel/jour de TNBP et de 250 à 4 500 µg/kg de poids corporel/jour d'octoxynol (Triton X 100). Aucun test n'a été effectué sur la fertilité et la reproduction ni sur le développement péri- et postnatal étant donné que rien n'indique que ces substances ont un effet sur les organes reproducteurs. Chez des rats, quelques malformations sont survenues, mais elles étaient d'un type couramment observé chez les animaux témoins de cet espèce. Aucune malformation n'a été observée chez les lapins. Le développement prénatal n'a pas été affecté chez les rats, bien que chez le groupe de lapins sous dose élevée, le taux de résorption ait été légèrement plus élevé et le poids corporel du fœtus relativement et significativement réduit.

Le risque d'infection par le parvovirus B19 pour les femmes enceintes et le fœtus est bien connu. Bien qu'aucun effet nocif sur la mère, l'embryon, le fœtus ou l'enfant n'ait été observé au cours des trois essais cliniques, on devrait administrer octaplex® au cours de la grossesse et de l'allaitement seulement si les avantages sont plus importants que le risque.

Femmes allaitant : Voir la section Femmes enceintes ci-dessus.

Pédiatrie : Il n'existe actuellement aucune donnée à ce sujet.

Gériatrie (> de 65 ans) : Nombre de patients ayant participé aux essais cliniques sur octaplex® étaient âgés de plus de 65 ans. Il n'existe aucune donnée laissant croire que son utilisation chez les patients gériatriques est associée à des différences sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

Suivi et essais en laboratoire

Avant d'administrer un traitement par octaplex®, on doit surveiller la coagulation sanguine si possible à l'aide de tests de coagulation; il faut au moins utiliser le test de Quick. Lorsqu'on effectue des tests de coagulation sensibles à l'héparine chez des patients recevant de fortes doses de complexe prothrombique humain, il faut tenir compte de l'héparine qui est l'un des composants du produit administré.

Dans les cas d'interventions chirurgicales majeures, il est indispensable de surveiller de façon précise le traitement de substitution au moyen de l'analyse de la coagulation (analyse spécifique des facteurs de coagulation et/ou épreuves globales mesurant les concentrations du complexe prothrombique).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les complexes prothrombiques sont associés à un risque de complications thromboemboliques et de coagulation intravasculaire disséminée[6,7]. Les concentrés de facteur IX à degré élevé de pureté couramment disponibles pour le traitement de l'hémophilie B ont été associés à un risque thrombogénique significativement plus faible que celui associé aux complexes prothrombiques [8-9]. Il est généralement admis qu'une préparation de complexe prothrombique devrait contenir les 4 facteurs de coagulation dans une proportion bien équilibrée ainsi que la protéine C et la protéine S. De plus, la concentration des facteurs de coagulation activés devrait être minimale. Certaines préparations contiennent également de petites quantités d'antithrombine et d'héparine visant à diminuer le risque thrombotique associé au traitement[10].

D'autres effets indésirables de ces préparations sont liés à une tolérabilité aiguë. Les complexes prothrombiques sont rarement associés à la formation d'anticorps (inhibiteurs) contre les protéines administrées.

Jusqu'à présent, très peu d'effets indésirables ont été associés à octaplex®. Néanmoins, tous les effets indésirables possibles associés aux autres composés de cette classe de médicament sont mentionnés dans la monographie.

Troubles du système immunitaire : Un traitement de remplacement peut, en de très rares occasions, entraîner la formation d'anticorps circulants, lesquels inhibent un ou plusieurs des facteurs du complexe prothrombique humain. Si de tels inhibiteurs apparaissent, la réponse clinique sera peu manifeste (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des réactions allergiques ou anaphylactiques se produisent rarement. Ces dernières peuvent inclure un angio-œdème, des réactions au site d'injection, des frissons, des rougeurs du visage, de l'urticaire, des maux de tête, une chute de la pression artérielle, de l'anxiété, des nausées, des vomissements, de la transpiration, une tachycardie, une dyspnée ou un bronchospasme. Dans de rares cas, ces réactions peuvent évoluer vers une anaphylaxie sévère (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles vasculaires : Il existe un risque d'épisodes thromboemboliques à la suite de l'administration d'un complexe prothrombique humain (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Une augmentation de la température corporelle a été rarement observée.

Recherches : Une augmentation transitoire du taux de transaminases hépatiques a été observée à des rares occasions.

Bien que le développement d'anticorps (inhibiteurs) contre les facteurs de coagulation soit courant dans le traitement de l'hémophilie, il semble qu'il survienne très rarement après l'administration de complexes prothrombiques moins purifiés. On ne peut statuer de manière définitive sur l'apparition de ces inhibiteurs chez les patients qui ont été préalablement traités. Il n'existe aucune donnée sur l'apparition de ces inhibiteurs chez les patients qui n'ont pas été préalablement traités.

Effets indésirables du médicament en essai clinique

Étant donné que les essais cliniques sont menés sous des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans le cadre de ces essais pourraient ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne devraient pas être comparés à ceux observés dans les essais cliniques sur d'autres médicaments. Les renseignements qui proviennent d'essais cliniques servent à déterminer quels sont les effets indésirables d'un médicament et leurs taux approximatifs d'incidence.

Trois essais cliniques ont été menés sur octaplex[®]. Au total, 90 patients ont été admis; environ 569 000 UI d'octaplex[®] ont été administrés. Sur 7 patients, on a rapporté 8 effets indésirables peu graves, possiblement liés au traitement par octaplex[®], soit des céphalées (deux fois chez un patient), une hausse transitoire des transaminases hépatiques (alanine-aminotransférases [ALAT], aspartate-aminotransférase [ASAT]), 3 séroconversions au parvovirus B19, une sensation de brûlure au point d'injection et une aggravation de l'hypertension artérielle.

Appareil ou système	Effet indésirable	Gravité/cause	Nombre d'épisodes
Troubles du système nerveux	Céphalées	Peu graves/possibles	2
Troubles vasculaires	Hypertension	Peu graves/possibles	1
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Brûlure au point d'injection	Peu graves/possibles	1
Recherches	Fonction hépatique anormale	Peu graves/possibles	1
	Sérologie positive pour le parvovirus B19	Peu graves/possibles	3

Étude I (LEX-201)

Étude prospective ouverte multicentrique, non randomisée et non contrôlée, menée dans 2 centres spécialisés dans le traitement de l'hémophilie en Pologne et en Hongrie. Des patients ayant déjà été traités auparavant et souffrant de graves déficits en facteurs du complexe prothrombique ont été traités pendant une période de 6 mois. Au début de l'étude et après 6 mois de traitement régulier par octaplex[®], on a effectué une étude pharmacocinétique complète, incluant une évaluation des marqueurs viraux, de l'activité des inhibiteurs et des marqueurs de thrombogénicité. Après 3 mois, on a évalué la récupération incluant l'activité des inhibiteurs et les marqueurs de thrombogénicité.

Sur les 10 patients admis à l'étude LEX-201, 6 d'entre eux souffraient d'hémophilie B et 4 de déficit en facteur VII. Sur les 4 effets indésirables signalés chez 3 patients, on a évalué que 2 d'entre eux étaient possiblement reliés à l'administration d'octaplex[®]. Un patient a présenté ces deux effets indésirables soit de légères céphalées 2 et 8 heures après l'injection. Le patient a récupéré après un traitement analgésique.

Étude II (LEX-202)

Étude prospective ouverte multicentrique, non randomisée et non contrôlée, menée dans 6 centres en Israël et en Russie. Le principal objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'octaplex[®] chez les patients souffrant d'hémorragies graves ou qui ont dû subir des interventions chirurgicales d'urgence pendant un traitement anticoagulant par des dérivés de la coumarine ou de l'indanedione.

Parmi les vingt patients admis à l'étude LEX-202, 10 patients l'ont été en raison d'hémorragies et 10 autres pour des interventions chirurgicales. On a observé un total de 8 effets indésirables chez 4 patients; on a évalué qu'un seul de ces effets, soit une hausse transitoire des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) était possiblement lié à l'administration d'octaplex[®]. L'augmentation transitoire des ALAT et des ASAT a été détectée 12 heures après la dernière infusion d'octaplex[®]. On a noté un retour à des valeurs normales 5 jours après l'infusion.

Étude III (LEX-203)

Étude prospective ouverte multicentrique, non randomisée et non contrôlée, menée dans 9 centres en Allemagne et en Israël. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'octaplex[®] chez des patients devant subir des interventions chirurgicales ou un traitement invasif pendant qu'ils reçoivent un traitement anticoagulant.

Soixante patients ont été admis à l'étude et 56 patients ont participé à une analyse par protocole. Un total de 126 effets indésirables ont été signalés chez 40 patients. La plupart des effets indésirables étaient reliés aux maladies sous-jacentes et à l'état clinique des patients. On a évalué que seulement 3 effets indésirables étaient possiblement reliés au traitement à l'étude : une séroconversion au parvovirus B19, une sensation de brûlure au point d'injection et une aggravation de l'hypertension artérielle.

Fréquence relative des effets indésirables au médicament

En raison du faible nombre de patients inscrits dans des études cliniques et du faible nombre d'effets indésirables, on ne peut établir de façon significative la fréquence relative de chacun des effets indésirables possibles.

Effets indésirables moins communs liés au médicament en essai clinique

En raison du faible nombre de patients inscrits dans des études cliniques et du faible nombre d'effets indésirables, on ne peut établir de façon significative la fréquence relative de chacun des effets indésirables possibles.

Découvertes d'hématologie et de chimie clinique anormales

Au cours de la recherche pharmacocinétique dans le cadre de l'étude LEX-201, les marqueurs de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse ont été mesurés (c.-à-d., fragment F1 + 2 de la prothrombine, complexe thrombine-antithrombine III, monomères de fibrine, concentrations plasmatiques de D-dimères, temps de Quick et temps de céphaline activée). On n'a observé aucune tendance à la hausse des marqueurs qui aurait pu résulter de l'administration d'octaplex®.

Au cours de l'étude LEX-202, une augmentation transitoire des ALAT et des ASAT a été détectée chez un patient, 12 heures après la dernière infusion d'octaplex®. On a noté un retour à des valeurs normales 5 jours après l'infusion. À part cela, les résultats d'analyse de laboratoire n'ont pas été affectés par les injections d'octaplex®.

Au cours de l'étude LEX-203, on a détecté une légère baisse des paramètres hématologiques (hématocrite, hémoglobine, numération globulaire) avec le temps. Étant donné le principal critère d'admission à cette étude, soit la préparation à une intervention chirurgicale ou la maîtrise des saignements, et la population de patients à l'étude (patients sous traitement anticoagulant par voie orale), presque tous les patients ont présenté des valeurs hématologiques anormales au début de l'étude et au cours de la période d'échantillonnage ultérieure. Aucun des paramètres de chimie clinique ne semble avoir été affecté par le médicament à l'étude.

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés suite à l'utilisation post-commercialisation d'Octaplex à l'échelle mondiale. La fréquence de ces effets indésirables ne peut pas être estimée de manière fiable en raison du caractère volontaire de ces rapports et dont la causalité ne peut être clairement établie.

Effets indésirables rapportés suite à l'utilisation post-commercialisation d'Octaplex

Affections du système immunitaire

Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, hypersensibilité

Affections du système nerveux

Tremblements

Affections cardiaques

Arrêt cardiaque, tachycardie

Affections vasculaires

Événement thrombo-embolique, collapsus circulatoire, hypotension, hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Dyspnée, insuffisance respiratoire

Affections gastro-intestinales

Nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Urticaire, éruption cutanée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Pyrexie, frissons

Un manque d'efficacité est signalé en tant qu'effet indésirable possible/attendu.

Aucun cas signalé après la commercialisation n'a modifié le rapport risque-avantage du produit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les produits de complexe prothrombique humain neutralisent les effets d'un traitement par des antagonistes de la vitamine K. On ne connaît aucune autre interaction médicamenteuse avec ces produits. Cependant, octaplex[®] ne devrait pas être mélangé avec d'autres médicaments pendant l'injection.

Interférence avec les essais biologiques :

Lorsqu'on effectue des tests de coagulation sensibles à l'héparine chez des patients recevant de fortes doses de complexe prothrombique humain, il faut tenir compte de l'héparine qui est l'un des composants du produit administré.

Les composants compris dans l'emballage d'octaplex[®] ne contiennent pas de latex.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-essai en laboratoire

Les interactions avec les essais en laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Aucune étude dose-réponse n'a été menée étant donné que le produit est d'origine humaine. Pour traiter les déficits concernant un seul facteur, la dose recommandée est fondée sur les concentrations requises, le poids corporel du patient et l'accroissement de l'activité souhaité par unité de facteur administré. Dans le cas de déficits acquis, la dose doit également être personnalisée et, de préférence, être accompagnée d'analyses de laboratoire d'un paramètre ou de tous les paramètres de coagulation.
- En raison du risque de complications thromboemboliques, une étroite surveillance est de mise lorsqu'on administre un complexe prothrombique humain à des patients ayant des antécédents de coronaropathie, d'infarctus du myocarde ou de maladie du foie, à des patients ayant subi une intervention chirurgicale, à des nouveau-nés ou à des patients qui présentent un risque d'épisodes thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Les directives suivantes concernant la posologie ne sont que des directives générales. Les traitements devraient être commencés sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de troubles de coagulation. La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du trouble, de la location et de l'étendue de l'hémorragie et de l'état clinique du patient.

La quantité à administrer et la fréquence de l'administration devraient être déterminées en fonction de chaque patient. L'intervalle posologique doit être adapté en fonction de la demi-vie des différents facteurs de coagulation contenus dans le complexe prothrombique.

La dose nécessaire à un patient ne peut être déterminée qu'en fonction du dosage régulier des concentrations plasmatiques des facteurs de coagulation qui nous intéressent, ou d'épreuves globales évaluant la concentration de complexe prothrombique (temps de Quick, RIN) et de la surveillance continue de l'état clinique du patient.

Dans les cas d'interventions chirurgicales majeures, il est indispensable de surveiller de façon précise le traitement de substitution au moyen de l'analyse de la coagulation (analyse spécifique des facteurs de coagulation et/ou épreuves globales mesurant les concentrations du complexe prothrombique).

Déficits acquis :

Saignements et prophylaxie périopératoire des saignements au cours d'un traitement par des antagonistes de la vitamine K :

La dose dépendra du RIN avant le traitement et du RIN ciblé. Le tableau suivant indique les doses approximatives (ml/kg de poids corporel du produit reconstitué) requises pour normaliser le RIN ($\leq 1,2$ en 1 heure) selon diverses concentrations initiales de RIN.

Tableau 1 : Doses approximatives d'octaplex® requises pour normaliser le RIN

RIN initial	2 – 2,5	2,5 – 3	3 – 3,5	> 3,5
Dose approximative* (ml d'octaplex®/kg de poids corporel)	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	> 1,9

* La dose unique ne doit pas dépasser 3.000 UI (120 ml d'octaplex®).

La correction de la défaillance hémostatique induite par l'antagoniste de la vitamine K se poursuit pendant environ 6 à 8 heures. Toutefois, les effets de la vitamine K, lorsqu'elle est administrée simultanément, se manifestent dans les 4 à 6 heures suivant son administration. Par conséquent, il n'est généralement pas nécessaire de répéter le traitement par le complexe prothrombique humain lorsqu'on a également administré de la vitamine K.

Comme ces recommandations sont empiriques et que la récupération et la durée de l'effet peuvent varier, on doit absolument surveiller le RIN.

Dose oubliée

Déficits acquis :

Ne s'applique pas : dans les cas de déficits acquis, octaplex® est administré à l'hôpital et par des professionnels de la santé.

Administration

octaplex[®] doit être administré par voie intraveineuse.

Veillez lire toutes les directives et les suivre attentivement.

Au cours de la procédure décrite ci-dessous, il faut avoir recours à des techniques aseptiques.

La reconstitution du produit s'effectue rapidement à température ambiante.

La reconstitution doit donner une solution incolore à légèrement bleutée. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt. Une inspection visuelle du produit reconstitué doit être réalisée avant administration afin de détecter toute particule et/ou décoloration. Une couleur bleutée n'est pas considérée comme une décoloration.

Instructions pour la reconstitution :



Fig. 1

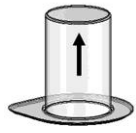


Fig. 2



Fig. 3

1. Si la poudre d'octaplex[®] et l'eau pour injection ne sont pas à température ambiante, laisser les flacons fermés atteindre la température ambiante (maximum 37°C). Cette température doit être maintenue lors de la reconstitution. Si l'eau pour injection est réchauffée au bain-marie, veiller à ce que l'eau n'entre pas en contact avec le bouchon en caoutchouc ou le système de fermeture des flacons.
2. Retirer l'opercule des flacons d'octaplex[®] et d'eau pour injection puis nettoyer le bouchon en caoutchouc à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.
3. Retirer le couvercle de l'emballage externe de l'ensemble de transfert du Mix2Vial[™]. Placer le flacon d'eau pour injection sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre le Mix2Vial[™] avec son emballage externe et le retourner. Pousser la canule de plastique bleue du Mix2Vial[™] fermement à travers le bouchon de caoutchouc du flacon d'eau pour injection (fig. 1). Tout en tenant bien le flacon de WFI, retirer avec soin l'emballage externe du Mix2Vial[™] en faisant bien attention de laisser le Mix2Vial[™] attaché fermement au flacon d'eau pour injection (fig. 2).
4. En tenant fermement le flacon d'octaplex[®] sur une surface plane, retourner rapidement le flacon d'eau pour injection (avec le Mix2Vial[™] attaché) et pousser fermement le bout de la canule de plastique transparente à travers le bouchon du flacon d'octaplex[®] tout en maintenant la pression en tenant l'ensemble (fig. 3). L'eau pour injection sera aspirée dans le flacon d'octaplex[®] par la suction.



Fig. 4

5. Les deux flacons toujours attachés, faire tourner le flacon d'octaplex® doucement pour s'assurer que le produit est complètement dissout en une solution transparente ou légèrement opalescente. Une fois le contenu du flacon d'octaplex® dissout, bien tenir à la fois la partie transparente et la partie bleue du Mix2Vial™. Dévisser le Mix2Vial™ en deux pièces séparées avec les flacons toujours attachés (fig. 4) et jeter le flacon de WFI vide et la partie bleue du Mix2Vial™.

Instructions pour l'injection :

En tant que mesure préventive, le rythme cardiaque du patient devrait être mesuré avant et pendant l'injection. Si une hausse marquée du pouls survient, la vitesse d'injection doit être réduite ou l'administration doit être interrompue.

1. Après avoir reconstitué la solution d'octaplex®, attacher une seringue en plastique jetable stérile à la partie transparente du Mix2Vial™. Retourner l'installation et aspirer l'octaplex® reconstitué dans la seringue.
2. Une fois la solution d'octaplex® transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en la maintenant orientée vers le bas) et détacher le Mix2Vial™ de la seringue. Éliminer le Mix2Vial™ (la partie de plastique transparente) et le flacon d'octaplex® vide.
3. Désinfectez le site d'injection avec un tampon alcoolisé et attachez la seringue à une aiguille appropriée pour l'infusion.

Idéalement, une voie intraveineuse propre devrait être utilisée. Autrement, la voie doit être débarrassée au préalable de tout autre produit par rinçage avec une solution saline ou Dextrose 5%. octaplex® ne doit pas être mélangé à tout autre produit (incluant une solution saline ou Dextrose 5%) dans la voie d'infusion intraveineuse.

4. À l'aide d'une technique aseptique, injecter la solution d'octaplex® par voie intraveineuse à un débit initial de 1 ml par minute, puis augmenter à 2-3 ml par minute, si ce débit est adapté au patient. Il est possible d'utiliser une pompe afin de réguler et contrôler la vitesse d'injection lors de l'administration d'octaplex®.

Incompatibilité :

octaplex® ne doit être mélangé avec aucun autre médicament dans le même ensemble à injection.

SURDOSAGE

L'administration de doses élevées de produits de complexe prothrombique humain a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée (CID), de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. Par conséquent, en cas de surdose, le risque de complications thromboemboliques ou de CID est accru.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X, synthétisés par le foie avec l'aide de la vitamine K, sont couramment appelés complexe prothrombique. Les facteurs II, IX et X sont des éléments de la voie de coagulation intrinsèque et le facteur VII est un élément de la voie extrinsèque. Ces facteurs sont synthétisés par le foie et sont dépendants de la vitamine K. Ensemble, ils forment le complexe prothrombique. Lorsqu'il y a carence d'un ou plusieurs de ces facteurs, la coagulation sanguine est tellement détériorée que, selon les résultats de l'analyse de la coagulation, un traitement de substitution approprié peut être nécessaire.

L'administration d'un complexe prothrombique humain permet d'accroître les concentrations plasmatiques des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K et peut, temporairement, corriger le trouble de la coagulation chez les patients présentant une déficience d'un ou plusieurs de ces facteurs. En plus des facteurs II, VII, IX et X, octaplex[®] renferme des concentrations de protéine C et de protéine S efficaces sur le plan thérapeutique, qui sont des enzymes inhibitrices de la coagulation [11]. Tout comme les facteurs du complexe prothrombique, elles sont synthétisées par le foie.

Le déficit acquis en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K survient au cours d'un traitement par des antagonistes de la vitamine K. Lorsque le déficit s'aggrave, cela entraîne une forte tendance hémorragique, caractérisée par des saignements rétropéritonéaux ou cérébraux plutôt que des hémorragies musculaires ou articulaires. Une insuffisance hépatique grave peut également provoquer une baisse marquée des facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K, ainsi qu'un tableau clinique hémorragique qui est souvent complexe, dû à la fois à une faible coagulation intravasculaire continue, à un faible nombre de plaquettes, à un déficit en inhibiteurs de la coagulation et à une fibrinolyse perturbée.

Le même mécanisme d'action s'applique aux saignements provoqués par un déficit en vitamine K, par des troubles de la résorption de la vitamine K liés à des troubles du tractus biliaire ou du pancréas, à une diarrhée persistante ou à un traitement antibiotique lourd. Par conséquent, octaplex[®] peut aussi être recommandé dans cette indication.

Le facteur VII est le zymogène du facteur VIIa (sérine-protéase active) par lequel la voie extrinsèque de la coagulation est activée. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa active les facteurs de coagulation IX et X, entraînant la formation des facteurs IXa et Xa. À la suite de l'activation de la cascade de la coagulation, la prothrombine (facteur II) est activée et transformée en thrombine. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène est converti en fibrine, ce qui aboutit à la formation du caillot. La formation normale de thrombine est également essentielle à la fonction plaquettaire dans l'hémostase primaire.

Pharmacodynamie

Groupe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteurs IX, II, VII et X de coagulation sanguine, en association. Code ATC : B02BD01 (voir également Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique humaine)

Aucune étude dose-réponse n'a été menée étant donné que le produit est d'origine humaine. (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Mécanisme d'action)

Pharmacocinétique

Veillez consulter la Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique humaine)

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

octaplex[®] est administré par voie intraveineuse et est donc immédiatement disponible dans l'organisme.

Les facteurs de coagulation contenus dans octaplex[®] sont vraisemblablement éliminés par le système réticuloendothélial hépatique, puis dégradés en acides aminés individuels par le processus intracellulaire normal d'hydrolyse protéolytique.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Durée de conservation de 3 ans. Après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement. Toutefois, si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée peut être conservée pour une durée maximale de 8 heures à +2°C to +25°C, à la condition que la stérilité du produit entreposé soit maintenue.

Conserver à température ambiante (entre 2 et 25°C). Ne pas congeler.

Conserver à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

Les produits non utilisés et le matériel à jeter doivent être éliminés selon les exigences locales.

FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Poudre et diluant pour la solution d'injection.

Octaplex[®] renferme les composants énumérés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Composition d'octaplex[®]

Nom de l'ingrédient	octaplex [®] 500 UI Quantité par flacon (20 ml)	octaplex [®] 1000 UI Quantité par flacon (40 ml)	octaplex [®] Quantité par ml de solution reconstituée
Protéines totales	260 - 820 mg	520 - 1640 mg	13 - 41 mg/ml
<i>Substances actives</i>			
Facteur II de coagulation humain	280 - 760 UI	560 - 1520 UI	14 - 38 UI/ ml
Facteur VII de coagulation humain	180 - 480 UI	360 - 960 UI	9 - 24 UI/ ml
Facteur IX de coagulation humain	500 UI	1000 UI	25 UI/ ml
Facteur X de coagulation humain	360 - 600 UI	720 - 1200 UI	18 - 30 UI/ ml
<i>Autres ingrédients actifs</i>			
Protéine C	260 - 620 UI	520 - 1240 UI	13 - 31 UI/ ml
Protéine S	240 - 640 UI	480 - 1280 UI	12 - 32 UI/ ml
<i>Excipients</i>			
Héparine	80 - 310 UI	160 - 620 UI	4 - 15,5 UI/ ml
Citrate de sodium	17,0 - 27,0 mmol/l		

L'activité spécifique du facteur IX est $\geq 0,6$ UI/mg de protéines.

Autre excipient: Diluant (Eau pour injection)

De petites quantités de réactifs S/D TNBP (≤ 5 $\mu\text{g/ml}$) et de polysorbate 80 (≤ 50 $\mu\text{g/ml}$) peuvent demeurer dans le produit fini. Ces substances sont ajoutées au cours du processus de fabrication en raison de leur capacité à inactiver les virus à enveloppe lipidique.

Nature et contenu de l'ensemble :

D'autres formats:

octaplex[®] 500 en 20 ml :

Poudre dans un flacon (verre de classe I) muni d'un bouchon (caoutchouc halogénobutyle) et d'une capsule (en aluminium).

20 ml de diluant dans un flacon (verre de classe I) muni d'un bouchon (caoutchouc halogénobutyle) et d'une capsule (en aluminium).

un ensemble de transfert Mix2Vial[™] avec filtre intégré.

octaplex[®] 1000 en 40 ml :

Poudre dans un flacon (verre de classe I) muni d'un bouchon (caoutchouc halogénobutyle) et d'une capsule (en aluminium).

40 ml de diluant dans un flacon (verre de classe I) muni d'un bouchon (caoutchouc halogénobutyle) et d'une capsule (en aluminium).

un ensemble de transfert Mix2Vial[™] avec filtre intégré.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

- Nom propre : octaplex®
- Nom chimique : Complexe prothrombique humain
- Formule moléculaire et masse moléculaire : Sans objet
- Formule développée : Sans objet
- Propriétés physico-chimiques : Un tableau dressant la liste complète des ingrédients contenus dans octaplex® se trouve à la *PARTIE I : INFORMATION POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ – FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET EMBALLAGE*

Norme pharmaceutique

La préparation est conforme à la monographie sur le complexe prothrombique humain (lyophilisé) de la Pharmacopée européenne (2005:0554). Les doses des facteurs spécifiques sont exprimées en unités internationales (UI) selon la norme de l'OMS.

Caractéristiques du produit

octaplex® est un complexe prothrombique humain qui contient les facteurs de coagulation II, VII, IX et X et les protéines C et S selon les quantités énumérées dans le tableau 2. octaplex® est préparé par purification chromatographique de plasma dépourvu de cryoprotéines. Le procédé de fabrication comprend deux processus d'inactivation et d'élimination de virus spécifiques (voir INFORMATION PHARMACEUTIQUE – Inactivation virale). Le plasma utilisé pour la fabrication d'octaplex® provient de centres de collecte inspectés par les autorités sanitaires nationales et audité par Octapharma. L'ensemble des opérations et des procédures en place dans les centres de collecte de plasma font l'objet d'un examen visant, en particulier, la sélection des donneurs, l'analyse du plasma et l'existence d'une documentation appropriée. Chaque centre obtient et surveille les taux de séroconversion.

Chaque lot d'octaplex® est préparé à partir d'un maximum de 2 000 kg de plasma provenant d'un maximum de 11 430 dons individuels. Chaque don est testé et doit être exempt d'anticorps HBsAg, anti-VHC (virus de l'hépatite C) et anti-VIH de type 1 et de type 2. Les dons individuels sont également testés; les tests de dépistage de la syphilis doivent être négatifs. L'intervalle entre les tests est conforme à la réglementation nationale. En outre, seuls les dons qui ont un résultat négatif pour le VIH et l'hépatite C au test de réaction en chaîne de la polymérase dans de mini

bassins sont acceptés. Par ailleurs, selon le centre, ces dons peuvent être testés pour le parvovirus B19 par APC dans des mini bassins. De plus, le bassin de plasma utilisé pour la préparation d'octaplex[®] est testé pour le virus de l'hépatite C et le parvovirus B19 par le test de réaction en chaîne de la polymérase et retesté pour s'assurer qu'il est exempt d'anticorps HBsAg et anti-VIH de type 1 et de type 2. Au cours du processus de fabrication, le produit est testé pour le virus de l'hépatite A par le test de réaction en chaîne de la polymérase. Seules les préparations qui ont un résultat négatif à l'ensemble de ces tests peuvent servir à la fabrication du produit.

La préparation est conforme à la monographie sur le complexe prothrombique humain (lyophilisé) de la Pharmacopée européenne (2005:0554). octaplex[®] est une nouvelle génération de "PPSB Prothrombinkomplex human 250/500", un complexe prothrombique de génération antérieure commercialisé par Octapharma.

Inactivation du virus

octaplex[®] répond aux 3 principales exigences en matière de prévention de la transmission de virus :

- 1) réduire ou éliminer la contamination des bassins de plasma par des agents infectieux, en sélectionnant et en analysant le plasma source (voir INFORMATION PHARMACEUTIQUE – Caractéristiques du produit);
- 2) veiller à ce qu'une contamination accidentelle des bassins de plasma par des donneurs atteints d'infections silencieuses n'entraîne pas l'infection des patients, en testant la capacité du procédé de fabrication à éliminer ou à inactiver les virus; et
- 3) analyser le produit à des étapes pertinentes de la fabrication pour s'assurer qu'il est exempt de marqueurs viraux décelables.

Le risque de présence de virus dans octaplex[®] est réduit grâce au processus d'inactivation virale en deux étapes par un solvant/détergent et l'élimination des virus par la nanofiltration. Le traitement S/D a été validé avec les virus à enveloppe lipidique (PRV, SBV et VIH-1). L'étape de la nanofiltration a été validée avec les virus à enveloppe lipidique (VIH-1, SBV, PRV, BVDV) et les virus à enveloppe non lipidique (VHA et PPV).

ESSAIS CLINIQUES

Études sur l'efficacité et l'innocuité

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Trois essais cliniques ont été menés sur octaplex®. Au total, 90 patients ont été admis et environ 569 000 UI d'octaplex® ont été administrés. Tous les essais étaient ouverts et sans groupe témoin, ce qui constitue une démarche acceptable compte tenu du type d'indications.

Tableau 3 : Résumé des données démographiques des essais cliniques LEX-201, LEX-202 et LEX-203

Étude n°	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (étendue)	Sexe
LEX-201	Étude prospective, ouverte multicentrique, non randomisée et non contrôlée	doses uniques ou multiples i.v. de 26 UI de facteur IX/kg (dose moyenne/jour d'exposition)	hémophilie B : n = 6 déficit en facteur VII : n = 4	20,6 (11-67)	10 hommes
LEX-202	Étude prospective, ouverte multicentrique, non randomisée et non contrôlée étude	doses uniques i.v. de 14 à 44 UI de facteur IX/kg	n = 20	68,0 (43-83)	11 hommes; 9 femmes
LEX-203	Étude prospective multicentrique ouverte, non randomisée	Doses uniques ou multiples i.v. pendant quelques jours; la dose moyenne de la première infusion était de 41 UI de facteur IX/kg	n = 60	67,1 (24-93)	33 hommes 27 femmes

Efficacité globale

a) Déficits acquis

D'après les résultats sur l'efficacité de l'étude LEX-202, on peut conclure qu'avec un seul traitement par octaplex®, les effets nuisibles d'un traitement anticoagulant oral par des dérivés de la coumarine ou de l'indanedion chez des patients atteints d'épisodes de saignement ou chez des patients devant subir des interventions chirurgicales peuvent être inversés rapidement et efficacement : le temps de Quick a augmenté de façon significative dans les 10 à 30 minutes d'environ 55 % et le RIN réduit à environ 1,5 dans la même période. La récupération, un autre marqueur de l'efficacité, a été d'environ 1,1 à 1,7 % UI/kg de poids corporel pour les facteurs II, IX, X, les protéines C et S (totales et libres) tandis que pour le facteur VII, la récupération a été de 0,7 % UI/kg de poids corporel.

Au cours de l'étude LEX-203, l'efficacité clinique d'octaplex[®] administré à des doses appropriées a été démontrée de façon concluante : 51 des 56 patients qui ont mené l'étude à terme selon le protocole, ont obtenu une réponse clinique comme celle prédéfinie dans le protocole. De plus, 4 des patients considérés comme non-répondeurs selon la définition du protocole peuvent être considérés comme répondeurs d'un point de vue clinique, parce que la différence entre la valeur prévue et la valeur réelle du temps de Quick était minime et que l'efficacité du traitement par octaplex[®] a été évaluée excellente. Même chez le dernier patient, la réponse clinique a été adéquate. Tous les patients admis à l'étude LEX-203 ont obtenu une excellente réponse clinique, notamment, après le traitement par octaplex[®], aucune complication pendant les interventions chirurgicales due à des hémorragies incontrôlables n'a été observée.

Le même mécanisme d'action s'applique aux saignements provoqués par un déficit en vitamine K, par des troubles de la résorption de la vitamine K liés à des troubles du tractus biliaire ou du pancréas, à une diarrhée persistante ou à un traitement antibiotique lourd.

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur octaplex[®] dans le traitement de troubles de saignement dus à une affection hépatique parenchymateuse, à des varices oesophagiennes ou en raison d'une chirurgie majeure sur le foie. Pour ces indications, un traitement au plasma frais congelé est préférable et octaplex[®] ne peut être recommandé.

b) Déficit congénital

Les caractéristiques pharmacocinétiques d'octaplex[®] sont conformes à celles rapportées pour d'autres complexes prothrombiques et donnent une bonne idée de l'efficacité du produit [13]. Ces données laissent croire que la fonction physiologique des protéines n'est pas altérée et qu'on peut s'attendre à une efficacité normale de la préparation. Cependant, l'étude LEX-201 n'a été menée que chez 9 patients. Étant donné le faible nombre de patients à l'étude, l'efficacité et l'innocuité d'octaplex[®] chez les patients présentant un déficit congénital ne peuvent être établies.

Innocuité globale

a) Tolérabilité aiguë

Dans les 3 études cliniques, un total de 90 patients ont reçu 569 000 UI d'octaplex[®]. Cent trente-huit (138) effets indésirables ont été signalés chez 47 patients. Sur ce total, on a évalué que seulement 6 d'entre eux étaient possiblement reliés au traitement par octaplex[®].

Chez 5 patients, on a rapporté 6 effets indésirables peu graves, possiblement liés au traitement par octaplex[®], soit des céphalées (deux fois chez un patient), une hausse transitoire des transaminases hépatiques (ALAT et ASAT), une infection au parvovirus B19, une sensation de brûlure au point d'injection et une aggravation de l'hypertension artérielle.

b) Thrombogénicité

Les facteurs de coagulation activés (VIIa, IXa ou Xa), le manque de protéines inhibitrices (protéine C ou S, héparine ou antithrombine), la surcharge de facteur II et X comparativement à IX et la prédisposition des patients pourraient causer des épisodes thrombotiques [14-15].

- Les propriétés *in vitro* sont favorables : La proportion des facteurs de coagulation est presque physiologique (c.-à-d. que les facteurs X et II ne sont pas élevés comparativement au facteur IX) et les taux d'inhibiteurs physiologiques, les protéines C et S, sont considérables. En outre, la teneur en facteurs activés est faible; la teneur en facteur VIIa pourrait être réduite considérablement comparativement à la préparation précédente. octaplex[®] renferme de l'héparine pour protéger contre les épisodes thrombogéniques, ce qui est la norme pour ce type de préparation [11].
- Un modèle de Wessler de stase a été effectué avec octaplex[®] - sans accroître la thrombogénicité.
- Les essais cliniques n'ont fourni aucune donnée suggérant un accroissement de la thrombogénicité.

octaplex[®] ne contient pas d'antithrombine. Toutefois, chez les patients traités pour des troubles de coagulation dus à une maladie chronique du foie ou à une transplantation du foie, il faut surveiller les taux d'antithrombine et, en présence d'une carence, on doit administrer un concentré d'antithrombine en concomitance [1,3,7].

c) Immunogénicité

Bien que le développement d'anticorps (inhibiteurs) contre les facteurs de coagulation soit courant dans le traitement de l'hémophilie, il semble qu'il survienne très rarement après l'administration de complexes prothrombiques moins purifiés.

Néanmoins, le procédé de fabrication pourrait comprendre des étapes qui induisent l'antigénicité entraînant une augmentation de la formation d'inhibiteurs chez les patients ayant déjà été traités. Pour cette raison, une étude avec phase de traitement d'au moins 6 mois, incluant une surveillance des inhibiteurs et une analyse pharmacocinétique répétée après 3 mois à 6 mois, devrait être effectuée chez les patients ayant déjà été traités. Ce type d'étude a été mené sur octaplex[®] (LEX-201) et a démontré l'absence d'immunogénicité du produit. Toutefois, l'immunogénicité d'octaplex[®] n'a été évaluée que dans une seule étude clinique (LEX-201) et ne peut être complètement établie en raison du nombre limité (9) de patients à l'étude.

d) Innocuité virale

Lorsque des produits médicaux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain sont administrés à un patient, la possibilité de transmettre un agent infectieux ne peut être totalement exclue. Cette possibilité s'applique aussi aux agents pathogènes inconnus jusqu'à présent.

Dans le cadre de LEX-201, aucune séroconversion virale n'a été observée. Les marqueurs viraux ont été mesurés au début de l'étude, après 3 et 6 mois et 6 à 12 semaines suivant l'administration du dernier traitement par octaplex[®].

Dans l'étude LEX-202, on a évalué l'innocuité virale par le dépistage d'anti-VHA et d'anti-parvovirus B19 chez les patients, en début d'étude et, le cas échéant, après un traitement par octaplex[®]. Sur 11 patients dont les résultats au test de dépistage d'anti-parvovirus B19 en début

d'étude étaient négatifs, 2 patients ont présenté des résultats positifs en cours d'étude. Les patients n'ont pas manifesté de symptômes d'infection. Les patients qui ont obtenu des résultats négatifs en début d'étude pour le dépistage d'anti-VHA ont continué à obtenir des résultats négatifs au cours de l'étude.

Dans le cadre de l'étude LEX-203, les marqueurs viraux (anti-VHA et anti-parvovirus B19) ont été mesurés chez tous les patients 3 semaines après l'administration du dernier traitement d'octaplex®. Aucun des patients n'a obtenu de résultats positifs aux divers tests de dépistage en cours d'étude. Chez un patient, les résultats d'un test de dépistage du parvovirus B19, négatifs avant l'infusion, sont devenus positifs après 21 jours. Chez ce patient, on a détecté 7 U/ml d'anticorps IgM et 1,0 U/ml (valeur limite) d'anticorps IgG.

e) Décès

Au total, on a rapporté 5 décès au cours des essais cliniques; selon l'évaluation des investigateurs responsables, aucun de ces cas n'était relié au traitement par octaplex®.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

octaplex® est composé de facteurs de coagulation dérivés du plasma humain. Aucune étude de pharmacologie animale n'a été menée.

Pharmacocinétique humaine

L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques était l'un des principaux objectifs de l'étude LEX-201. La demi-vie et la récupération sont considérées comme les principaux points d'aboutissement substitués dans l'évaluation de l'efficacité des facteurs de coagulation [12]. Une évaluation précise de la pharmacocinétique n'est possible que lorsque les patients présentent un déficit en facteur spécifique, tels que chez les patients présentant un déficit acquis en un des facteurs prothrombiques.

Les propriétés pharmacocinétiques d'octaplex® ont été évaluées au cours de l'étude LEX-201 chez 6 patients atteints d'hémophilie B et chez 4 patients présentant un déficit en facteur VII. Les patients présentant un déficit en facteurs II et X n'ont pas été testés. À part deux patients présentant un déficit en facteur VII, tous ont fait l'objet d'une analyse pharmacocinétique après 6 mois de traitement par octaplex®. Un patient présentant un déficit en facteur VII a retiré son consentement au début de la cinétique, par conséquent, seule la récupération a pu être évaluée chez ce patient. L'autre patient ne s'est pas présenté à la visite de 6 mois. On a recueilli des échantillons pour l'étude pharmacocinétique du facteur IX au début de l'étude et 10, 30 et 60 minutes après le traitement, puis 3, 6, 9, 12, 24, 32, 48 et 72 heures suivant l'administration du traitement. En ce qui a trait à l'étude du facteur VII, l'échantillonnage a eu lieu au début de

l'étude, puis après 5, 10, 30, 45 et 60 minutes suivant le traitement, et après 2, 3, 6, 9, 12 et 24 heures.

Les intervalles de récupération et de demi-vie sont présentés dans le tableau suivant. Étant donné le faible nombre de patients pour ce groupe, aucune valeur moyenne n'est présentée.

Tableau 4 : Récupération et demi-vie des facteurs VII et IX

	Récupération (déf. 1) ¹ (%/UI/kg-1)	Récupération (déf. 2) ² (%)	Élimination t _{1/2} (heures)
FVII ³	0,84 - 1,24 (n = 4)	35,5 - 53,4 (n = 4)	5,4 - 8,3 (n = 3)
Facteur IX	0,8 - 1,42 (n = 6)	38,6 - 61,0 (n = 6)	28,7 - 49,1 (n = 6)

¹(C_{max}-C₀) x (poids corporel)/dose ²(C_{max} -C₀) x (poids corporel) x (1-hématocrite/100)/dose ³ Récupération fondée sur la puissance mesurée

Pour le facteur VII, la récupération a été calculée en fonction de la puissance mesurée (et non en fonction de la puissance déclarée). Cette méthode est acceptable étant donné que la préparation est préparée et étiquetée selon le facteur IX.

L'étude pharmacocinétique des facteurs II et X n'a pas pu être menée dans les essais cliniques en raison du manque de patients présentant ce type de déficit.

Les intervalles de la demi-vie plasmatique sont les suivants :

Facteur de coagulation	Demi-vie
Facteur II	48 - 60 heures
Facteur VII	1,5 - 6 heures
Facteur IX	20 - 24 heures
Facteur X	24 - 48 heures
Protéine C	1,5 - 6 heures
Protéine S	24 - 48 heures

Les demi-vies des facteurs de coagulation peuvent être significativement réduites en cas de prolongement du métabolisme catabolique, de lésions graves des cellules hépatiques ou de coagulation intravasculaire disséminée (CID).

Pharmacodymanie humaine

Les facteurs II, IX et X sont des éléments de la voie de coagulation intrinsèque et le facteur VII est un élément de la voie extrinsèque. Ces facteurs sont synthétisés par le foie et sont dépendants de la vitamine K. Ensemble, ils forment le complexe prothrombique. Lorsqu'il y a carence d'un ou plusieurs de ces facteurs, la coagulation sanguine est tellement détériorée que, selon les résultats de l'analyse de la coagulation, un traitement de substitution approprié peut être nécessaire.

En plus des facteurs II, VII, IX et X, octaplex[®] renferme des concentrations de protéines C et S efficaces sur le plan thérapeutique, soit des enzymes inhibitrices de la coagulation [11]. Tout comme les facteurs du complexe prothrombique, elles sont synthétisées par le foie.

L'analyse des lots d'octaplex[®] révèle que les facteurs II, VII, IX et X y sont présents dans une proportion presque physiologique et que les concentrations en protéines C et S sont plutôt élevées [11].

Aucune étude dose-réponse n'a été menée étant donné que le produit est d'origine humaine. Pour traiter les déficits concernant un seul facteur, la dose recommandée est fondée sur les concentrations requises, le poids corporel du patient et l'accroissement de l'activité souhaité par unité de facteur administré. Dans le cas de déficits acquis, la dose doit également être personnalisée et, de préférence, être accompagnée d'analyses de laboratoire d'un paramètre ou de tous les paramètres de coagulation.

TOXICOLOGIE

Étant donné qu'octaplex[®] est un "mélange" de protéines d'origine humaine (facteurs de coagulation), les études de pharmacodynamie et de toxicité standard, généralement menées sur les nouvelles substances (chimiques) couramment utilisées chez les espèces animales, ne sont pas appropriées pour ce produit.

Les excipients sont l'héparine porcine et le citrate trisodique hydrate. Si l'on tient compte de la quantité d'excipients, on ne s'attend à aucun effet indésirable à la suite d'une infusion intraveineuse lente d'octaplex[®].

octaplex[®] contient des quantités résiduelles de tri-n-butyl phosphate (TNBP; $\leq 5\mu\text{g/ml}$) et de polysorbate 80 (d'origine végétale; $\leq 50\mu\text{g/ml}$). Ces produits chimiques sont utilisés pendant la fabrication pour inactiver les virus à enveloppe. On les retire par la suite par chromatographie sur colonne de DEAE-sepharose.

La dose unique maximale de 80 UI/kg d'octaplex[®] administré par voie i.v. renferme $\leq 16\mu\text{g/kg}$ de TNBP et $\leq 160\mu\text{g/kg}$ de polysorbate 80.

L'étude pharmacocinétique chez les animaux révèle qu'il faut s'attendre à la présence de quantités négligeables de TNBP dans le plasma humain.

Les résultats d'études menées sur la toxicité d'une dose unique peuvent être pertinents pour le TNBP présent dans octaplex[®]. D'après les résultats d'une étude portant sur la toxicité d'une dose unique administrée par voie i.v. chez des rats, on peut calculer que l'index thérapeutique (rapport) est d'au moins 290 chez les humains.

Des études de toxicité chez les nouveau-né ainsi que des études sur l'administration répétée présentent peu d'intérêt.

Des études de la génotoxicité et de la carcinogénicité ne sont pas importantes en ce qui a trait à une protéine humaine qui contient des quantités négligeables d'agents chimiques d'inactivation virale, plutôt administrée en traitement d'urgence.

Des études chez des rats et des lapins ont révélé l'absence d'effet tératogène du TNBP.

Aucune étude particulière de tolérance locale n'a été menée. Il existe de nombreuses données provenant d'études sur la toxicité de doses répétées et sur la toxicité d'injections intraveineuses répétées sur le développement.

L'utilisation d'octaplex[®] dans la pratique clinique depuis de nombreuses années ne justifie pas, du point de vue du bien-être animal, la poursuite de tests sur la tolérance menés sur des animaux.

En résumé, les répercussions d'une infime quantité de TNBP et de polysorbate 80 sur la tolérance d'octaplex[®] sont négligeables. En ce qui a trait à la toxicologie, il n'existe aucune restriction relativement à l'utilisation sécuritaire d'octaplex[®].

RÉFÉRENCES

1. Bohrer H: Prothrombin complex concentrate substitution during liver transplantation. *Thrombosis Research* 1999;95:S71-S74.
2. Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, et al: Prothrombin complex concentrates: Indications, contraindications, and risks: A task force summary. *Thrombosis Research* 1999;95:S3-S6.
3. Scherer R, Gille A, Erhard J, et al: [The effect of substitution with AT III- and PPSB-concentrates in patients with terminal liver insufficiency]. *Anaesthesist* 1994;1994:178-182.
4. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, et al: Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14:458-461.
5. Pindur G, Morsdorf S: The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation. *Thromb Res* 1999;95:S57-S61.
6. Kohler M, Heiden M, Harbauer G, et al: Comparison of different prothrombin complex concentrates - in vitro and in vivo studies. *Thromb Res.* 1990;60:63-70.
7. Kohler M, Hellstern P, Lechler E, et al: Thromboembolic complications associated with the use of prothrombin complex and factor IX concentrates. *Thromb Haemost* 1998;80:399-402.
8. Limentani SA, Gowell KP, Deitcher SR: High-purity factor IX concentrates for treatment of hemophilia B: relative purity and thrombogenic potential. *Acta Haematol.* 1995;94 Suppl 1:12-17.
9. Mannucci PM, Bauer KA, Gringeri A, et al: No activation of the common pathway of the coagulation cascade after a highly purified factor IX concentrate. *Br.J Haematol.* 1991;79:606-611.
10. Halbmayer WM: Rational, high quality laboratory monitoring before, during, and after infusion of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999;95:S25-S30.
11. Josic D, Hoffer L, Buchacher A, et al: Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low thrombogenicity. *Thromb Res.* 2000;100:433-441.
12. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Plasma Derived Factor VIII and IX Products (CPMP/BPWG/198/95 rev. 1). 19-10-2000.
13. Ingerslev J, Kristensen HL: Clinical picture and treatment strategies in factor VII deficiency. *Haemophilia* 1998;4:689-696.
14. Hampton KK: The thrombogenicity of prothrombin complex concentrates and factor IX concentrates in vivo. *Haemophilia* 1995;1:26-27.

15. Philippou H, Adami A, Lane DA, et al: High purity factor IX and prothrombin complex concentrate (PCC): pharmacokinetics and evidence that factor IXa is the thrombogenic trigger in PCC. *Thromb Haemost* 1996;76:23-28

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

octaplex®

Complexe Prothrombique Humain

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de octaplex® et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur octaplex®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament :

- Traitement des hémorragies ou prophylaxie péroopératoire des hémorragies associées aux déficits du complexe prothrombique de facteurs de coagulation causées, à titre d'exemple, par un traitement par des antagonistes de la vitamine K, ou correction rapide d'un déficit secondaire à un surdosage d'antagonistes de la vitamine K.

Effet du médicament :

L'administration d' octaplex® peut faire cesser temporairement les hémorragies chez les patients présentant un déficit d'un ou plusieurs facteurs de coagulation (II, VII, IX ou X), lesquels sont souvent regroupés sous le nom de complexe prothrombique. octaplex® commencera à agir immédiatement dès l'injection. octaplex® ne doit être utilisé que dans les cas de correction rapide d'hémorragies majeures ou dans les cas d'interventions chirurgicales d'urgence.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser :

- Lorsqu'une réduction de la dose de l'antagoniste de la vitamine K et/ou l'administration de la vitamine K est suffisante.
- octaplex® n'est pas destiné aux patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, tels l'héparine ou un composant du contenant.
- octaplex® ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont eu une crise cardiaque récente, qui présentent un risque élevé de survenue de caillots sanguins, ou qui sont atteints d'une coronaropathie ou d'une maladie hépatique chronique.

Ingrédients médicinaux :

Facteurs de coagulation humains II, VII, IX et X, et protéines C et S.

Ingrédients non médicinaux importants :

Héparine, citrate de sodium, diluant (eau pour injections)

Forme posologique :

Poudre et diluant pour la solution d'injection. Un emballage d' octaplex® contient :

Un flacon de la poudre contenant les principes actifs (facteurs de coagulation) et les excipients, un second flacon contenant 20 ml/

40 ml de diluant et un ensemble de transfert Mix2Vial™ avec filtre intégré.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

Ce produit est fabriqué à partir de plasma humain; il peut contenir une hépatite ou d'autres maladies virales. Votre médecin doit discuter avec vous des risques et des bienfaits de ce produit avant de vous l'administrer (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Général).

AVANT d'utiliser octaplex®, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si :

- Vous avez eu récemment une crise cardiaque, vous présentez un risque élevé de survenue de caillots sanguins, ou vous êtes atteint d'une coronaropathie ou une maladie hépatique.
- Vous êtes prédisposé aux allergies. Il est possible que vous deviez recevoir des antihistaminiques et des corticostéroïdes avant de prendre ce médicament.
- Vous n'avez pas reçu les vaccins appropriés contre l'hépatite A et l'hépatite B. Il faut considérer recevoir ces vaccins si les traitements par ce médicament sont réguliers et répétés.
- Vous êtes allergique aux héparines.
- Vous êtes enceinte ou allaitez. Il est recommandé de passer un test de grossesse avant de recevoir octaplex®.
- Vous devez subir des procédures chirurgicales.
- Vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des ingrédients non médicinaux.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses connues avec octaplex®. Les composants compris dans l'emballage d' octaplex® ne contiennent pas de latex.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose que vous recevez dépend des résultats aux épreuves mesurant les concentrations du complexe prothrombique, de même que de votre poids corporel. La dose sera administrée par voie intraveineuse à une vitesse initiale de 1 ml par minute, puis sera augmentée à une vitesse n'excédant pas 2-3 ml par minute.

Surdosage :

Aucun symptôme de surdosage lié à octaplex® n'a été signalé.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Déficits acquis :

Ne s'applique pas : dans les cas de déficits acquis, octaplex® est administré à l'hôpital et par des professionnels de la santé.

Administration

L'administration d' octaplex® doit être effectuée sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié. octaplex® doit être administré par voie intraveineuse. Veuillez lire toutes les directives et les suivre attentivement. Au cours de la procédure décrite ci-dessous, il faut avoir recours à des techniques aseptiques. La reconstitution du produit s'effectue rapidement à température ambiante. La reconstitution doit donner une solution incolore à légèrement bleutée. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt. Une inspection visuelle du produit reconstitué doit être réalisée avant administration afin de détecter toute particule et/ou décoloration. Une couleur bleutée n'est pas considérée comme une décoloration.

Instructions pour la reconstitution:



Fig. 1

1. Si la poudre d'octaplex® et l'eau pour injection ne sont pas à température ambiante, laisser les flacons fermés atteindre la température ambiante (maximum 37°C). Cette température doit être maintenue lors de la reconstitution. Si l'eau pour injection est réchauffée au bain-marie, veiller à ce que l'eau n'entre pas en contact avec le bouchon en caoutchouc ou le système de fermeture des flacons.

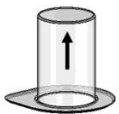


Fig. 2

2. Retirer l'opercule des flacons d'octaplex® et d'eau pour injection puis nettoyer le bouchon en caoutchouc à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.



Fig. 2

3. Retirer le couvercle de l'emballage externe de l'ensemble de transfert du Mix2Vial™. Placer le flacon d'eau pour injection sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre le Mix2Vial™ avec son emballage externe et le retourner. Pousser la canule de plastique bleue du Mix2Vial™ fermement à travers le bouchon de caoutchouc du flacon d'eau pour injection (fig. 1). Tout en tenant bien le flacon de WFI, retirer avec soin l'emballage externe du Mix2Vial™ en faisant bien attention de laisser le Mix2Vial™ attaché fermement au flacon d'eau pour injection (fig. 2).



Fig. 3

4. En tenant fermement le flacon d'octaplex® sur une surface plane, retourner rapidement le flacon d'eau pour injection (avec le Mix2Vial™ attaché) et pousser fermement le bout de la canule de plastique transparente à travers le bouchon du flacon d'octaplex® tout en maintenant la pression en tenant l'ensemble (fig. 3). L'eau pour injection

sera aspirée dans le flacon d'octaplex® par la succion.



Fig. 4

5. Les deux flacons toujours attachés, faire tourner le flacon d'octaplex® doucement pour s'assurer que le produit est complètement dissout en une solution transparente ou légèrement opalescente. Une fois le contenu du flacon d'octaplex® dissout, bien tenir à la fois la partie transparente et la partie bleue du Mix2Vial™. Dévisser le Mix2Vial™ en deux pièces séparées avec les flacons toujours attachés (fig. 4) et jeter le flacon de WFI vide et la partie bleue du Mix2Vial™.

Instructions pour l'injection:

En tant que mesure préventive, le rythme cardiaque du patient devrait être mesuré avant et pendant l'injection. Si une hausse marquée du pouls survient, la vitesse d'injection doit être réduite ou l'administration doit être interrompue.

1. Après avoir reconstitué la solution d'octaplex®, attacher une seringue en plastique jetable stérile à la partie transparente du Mix2Vial™. Retourner l'installation et aspirer l'octaplex® reconstitué dans la seringue.
2. Une fois la solution d'octaplex® transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en la maintenant orientée vers le bas) et détacher le Mix2Vial™ de la seringue. Éliminer le Mix2Vial™ (la partie de plastique transparente) et le flacon d'octaplex® vide.
3. Désinfectez le site d'injection avec un tampon alcoolisé et attachez la seringue à une aiguille appropriée pour l'infusion. Idéalement, une voie intraveineuse propre devrait être utilisée. Autrement, la voie doit être débarrassée au préalable de tout autre produit par rinçage avec une solution saline ou Dextrose 5%. octaplex® ne doit pas être mélangé à tout autre produit (incluant une solution saline ou Dextrose 5%) dans la voie d'infusion intraveineuse.
4. À l'aide d'une technique aseptique, injecter la solution d'octaplex® par voie intraveineuse à un débit initial de 1 ml par minute, puis augmenter à 2-3 ml par minute, si ce débit est adapté au patient. Il est possible d'utiliser une pompe afin de réguler et contrôler la vitesse d'injection lors de l'administration d'octaplex®.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Des réactions allergiques ou des réactions ressemblant à des allergies : les signes précoces comprennent l'urticaire, le gonflement du visage ou de la langue, les réactions au site d'injection, les frissons, le rougissement rapide de la région cou/visage, les maux de tête, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, la chute de la pression artérielle, l'anxiété, les nausées, les vomissements, la transpiration, l'augmentation du rythme cardiaque et l'anaphylaxie. Si des symptômes d'allergie apparaissent, cessez immédiatement de

vous administrer le médicament et communiquez avec votre médecin. En cas de choc, les normes thérapeutiques actuelles s'appliquant au traitement des chocs doivent être observées. Une faible incidence est à prévoir.

- Troubles du système immunitaire : Un traitement de remplacement peut, en de très rares occasions, entraîner la formation d'anticorps circulants, lesquels inhibent un ou plusieurs des facteurs du complexe prothrombique humain. Si de tels inhibiteurs apparaissent, la réponse clinique sera peu manifeste. On ne peut statuer de manière définitive sur l'apparition de ces inhibiteurs chez les patients qui ont été préalablement traités.

FRÉMESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rare	réactions de type allergique fièvre céphalées	X	X	X
Très rare	complications thromboemboliques		X	X

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par octaplex[®], communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver à une température entre +2°C et +25°C, à l'abri de la lumière. Ne congeler pas le médicament. Après reconstitution (voir *Instructions pour la reconstitution*), octaplex[®] doit être utilisée immédiatement. Toutefois, si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée peut être conservée pour une durée maximale de 8 heures à +2°C to +25°C, à la condition que la stérilité du produit entreposé soit maintenue. Toute solution restante doit être jetée.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent feuillet ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse suivante <http://www.octapharma.ca> ou en communiquant avec Octapharma Canada Inc., au 1-888-438-0488.

Le présent feuillet a été rédigé par Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.

Dernière révision : 24 OCTOBRE 2017