

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OCTAPLASMA™

Plasma humain traité par solvant/détergent (S/D)

Solution : 200 ml

Médicament d'ordonnance, substitut de plasma : plasma sanguin

Code ATC : B05AX03

Fabriqué par :

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.

Oberlaaer Strasse 235

A-1100 Vienne, Autriche

et

Octapharma AB

Lars Forssells gata 23

SE-112 75, Stockholm, Suède

Date d'approbation initiale :

11 août 2005

Date de modification :

14 mai 2020

Fabriqué pour :

Octapharma Canada, Inc.

308-214 King St W

Toronto, ON M5H 3S6

Canada

Numéro de contrôle de la soumission : 228252

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	26
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

OCTAPLASMA®

Plasma humain traité par solvant/détergent (S/D)
Solution pour perfusion

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection	Plasma humain traité par solvant/détergent (S/D) Plasma 200 ml contiennent : 9,0 à 14,0 g de protéines plasmatiques humaines (soit 45 à 70 mg/ml)	<i>Pour la liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

DESCRIPTION

OCTAPLASMA consiste en du plasma humain traité par solvant/détergent (S/D) (45 à 70 mg/ml de protéines plasmatiques humaines). Au cours du processus de fabrication, OCTAPLASMA est traité au moyen d'un mélange de tri(n-butyl)-phosphate (TNBP) 1 % et d'octoxynol 1 %. Ces réactifs S/D sont éliminés par extraction à l'huile de ricin (pour le TNBP), puis par extraction en phase solide (pour l'octoxynol) avant filtration stérile. Après la filtration stérile, des sacs de sang stériles en polychlorure de vinyle (PVC) d'une capacité de 200 ml sont remplis d'OCTAPLASMA avant d'être emballés dans une pellicule en polyamide/polyéthylène.

Les valeurs de l'activité de coagulation sont proches des valeurs correspondantes obtenues avec du plasma frais congelé (PFC) normal issu d'un unique donneur humain, puisque tous les facteurs de coagulation atteignent un minimum de 0,5 UI/ml. Cependant, à la suite du traitement par S/D et de la purification, le contenu en lipides et en lipoprotéines est moindre. Cette différence n'a aucune importance dans les indications d'OCTAPLASMA. OCTAPLASMA présente les mêmes propriétés pharmacocinétiques que le PFC normal.

Pour prévenir la transmission de virus, les mesures de précaution comprennent : la sélection de donneurs de plasma, le dépistage pratiqué sur les dons et les bassins de plasma, ainsi que l'application d'un contrôle de la qualité au produit final. Comme pour tout produit sanguin, la transmission d'agents pathogènes à diffusion hématogène, y compris des agents d'origine jusqu'à présent inconnue, constitue un problème potentiel. Malgré tout, lorsque des produits médicaux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'un agent infectieux ne peut être totalement exclue. Ce risque s'applique aussi à

des agents pathogènes d'origine jusqu'à présent inconnue. 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. Veuillez vous reporter à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

OCTAPLASMA est indiqué pour :

- Déficits complexes en facteurs de coagulation tels que la coagulopathie de consommation (coagulation intravasculaire disséminée – CIVD, par exemple) ou une coagulopathie secondaire à une insuffisance hépatique, à une transfusion massive, ou à des échanges plasmatiques conséquents (surtout chez les patients dont la fonction hépatique est altérée).
- OCTAPLASMA peut être utilisé comme traitement de substitution d'urgence chez les patients présentant un déficit en facteur de coagulation lors de situations particulières (p. ex. hémorragies) ne permettant pas un diagnostic de laboratoire précis, ou lorsqu'un facteur de coagulation spécifique n'est pas disponible.
- Inversion rapide des effets des anticoagulants oraux lorsque la quantité de vitamine K s'avère insuffisante en situation d'urgence, ou chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

L'efficacité chez les patients présentant un purpura thrombotique thrombocytopénique n'a pas fait l'objet d'études suffisantes. Les données cliniques relatives à ces patients sont donc limitées. OCTAPLASMA doit être administré sous la supervision d'un professionnel qualifié de la santé qui a de l'expérience dans l'utilisation d'anticoagulants et la prise en charge de troubles de la coagulation. Une gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que si un diagnostic adéquat a été posé et si des infrastructures adaptées au traitement sont disponibles.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucune donnée n'est disponible.

Pédiatrie (< 16 ans) :

OCTAPLASMA a été évalué chez 50 patients pédiatriques (âgés de 0 à 16 ans) dans une étude après sa mise en marché (voir [Tableau 6](#) ESSAIS CLINIQUES).

Le produit ne doit être administré à ces personnes que si les avantages probables l'emportent largement sur les risques potentiels.

CONTRE-INDICATIONS

Concernant OCTAPLASMA (plasma humain traité par solvant/détergent), les contre-indications sont les suivantes :

Contre-indications absolues :

- Déficit en IgA avec présence avérée d'anticorps IgA.

- Déficits graves en protéine S.

Contre-indications relatives :

- Déficit en IgA, allergie aux protéines plasmatiques, antécédents de réaction au PFC ou à OCTAPLASMA, œdème pulmonaire et décompensation cardiaque manifeste ou latente.
- OCTAPLASMA est contre-indiqué pour les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation ou à des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.

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 le lui administrer. (Veuillez vous reporter à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS — Généralités).

Généralités

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, tels que des virus, pouvant causer des maladies. Les risques de transmission d'agents infectieux par ces produits ont été réduits grâce au dépistage auquel ont été soumis les donneurs de plasma afin de détecter une exposition antérieure au don à certains virus, à des tests déterminant la présence de certaines infections virales au moment du don, et à l'inactivation et/ou l'élimination de certains virus. Les personnes qui reçoivent des perfusions de produits sanguins ou plasmatiques peuvent développer les signes et/ou les symptômes de certaines infections virales.

Lorsque des produits médicaux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'un agent infectieux ne peut être totalement exclue. Comme avec les autres produits sanguins, OCTAPLASMA est susceptible de transmettre des agents viraux contenus dans le sang et, en théorie, la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ). Ce risque s'applique aussi à des agents d'origine jusqu'à présent inconnue.

Pour réduire les risques de transmission d'agents infectieux, des contrôles stricts sont effectués lors de la sélection et du dépistage des donneurs afin de détecter la présence de l'hépatite B ou C et d'une infection au VIH. Les bassins de plasma sont également testés afin de déterminer la présence d'AgHBs, d'anti-VIH 1-2. Des techniques d'amplification nucléaire sont utilisées pour détecter le VHB, le VIH, le VHC, le VHA, le VHE et le parvovirus B19. Seuls les produits dont

les résultats sont négatifs ou qui présentent une positivité inférieure à un seuil prédéfini (pour le parvovirus B19) sont utilisés lors du processus de fabrication.

Le traitement par solvant/détergent n'est pas efficace contre les virus non enveloppés, y compris le parvovirus B19 et le VHA.

La transmission du VHA est possible à la suite d'une transfusion d'OCTAPLASMA. Ce risque est néanmoins largement réduit étant donné que seuls les bassins de plasma dont les résultats à un test TAN de dépistage du VHA sont négatifs sont sélectionnés et que des anticorps neutralisants anti-VHA sont présents à l'intérieur de limites justifiées établies.

La transmission du parvovirus B19 est possible à la suite d'une transfusion d'OCTAPLASMA. Les bassins de plasma sont cependant testés afin de détecter la présence d'anticorps neutralisants antiparvovirus B19 par rapport à des limites justifiées établies. Ils sont en outre soumis à un test TAN appliqué au parvovirus B19. Cette double méthode peut aider à limiter le risque d'infection, bien qu'aucune étude en laboratoire ou qu'aucun essai clinique n'ait été effectué pour démontrer qu'elle est suffisante pour prévenir toute transmission.

Cependant, tout comme avec le PFC, la transmission du parvovirus B19 ou du VHA par perfusion d'OCTAPLASMA ne peut être totalement exclue. Chez les patients immunodéprimés et chez les patients présentant une affection hématologique caractérisée par une polyglobulie, d'une part, et chez les femmes enceintes, d'autre part, les infections par le parvovirus B19 peuvent conduire, respectivement, à une anémie aplasique et à une anasarque fœtoplacentaire entraînant la perte du fœtus. C'est pourquoi OCTAPLASMA doit être administré à ces patients uniquement s'il est fortement indiqué. Il convient de mettre en balance le risque possible d'infection et les bienfaits de l'inactivation de virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC. Une vaccination appropriée (p. ex., contre l'hépatite A) devrait être envisagée pour les patients recevant des doses régulières et répétées de concentré de FVIII/FvW dérivé de plasma humain. Une fois perfusé, OCTAPLASMA peut entraîner une augmentation de certains anticorps des facteurs de coagulation.

Cinq cas de transmission possible de la vMCJ, ou de l'agent pathogène de cette maladie, par des concentrés de globules rouges sans déleucocytation (n=4) et par un concentré de facteurs de faible pureté à un hémophile (n=1) ont été mentionnés dans la littérature scientifique [1, 2, 3, 4, 5]. La possibilité de transmission de l'agent pathogène de la vMCJ par transfusion de plasma ne peut être totalement exclue. Pour le moment, l'agent responsable de la vMCJ ne peut faire l'objet d'un dépistage systématique dans le sang. Cependant, l'hypothèse selon laquelle les lymphocytes B et les cellules dendritiques folliculaires, plus particulièrement, agissent en tant que vecteurs potentiels de la protéine du prion par voie hématogène et qu'ils jouent un rôle dans la neuro-invasion laisse entendre que la déleucocytation lors du traitement de produits sanguins et de dérivés plasmatiques réduit les risques de transmission de la vMCJ [6]. C'est pourquoi la déleucocytation de composants du sang cellulaire a été adoptée par certains pays comme moyen de réduire le risque hypothétique de transmission de la vMCJ. OCTAPLASMA est soumis à plusieurs étapes de filtration par exclusion de taille qui ont pour résultat une élimination totale des leucocytes sans activation de ces derniers. Cette méthode particulière et le traitement en aval

ont tous deux fait preuve d'un potentiel d'élimination des prions à l'aide d'un modèle animal de l'agent pathogène de la vMCJ [7]. En outre, une colonne a été intégrée au processus de fabrication d'OCTAPLASMA spécifiquement aux fins d'éliminer les prions. Cette mesure de sécurité est considérée efficace pour l'élimination de l'agent infectieux pathogène de la vMCJ éventuellement présent dans le plasma [8]. Aucune substance animale n'est utilisée lors de la fabrication d'OCTAPLASMA.

Les personnes qui reçoivent des perfusions de sang ou de plasma peuvent développer les signes et/ou les symptômes de certaines infections virales. Dans l'intérêt du patient, il est recommandé d'enregistrer son nom et le numéro de lot de fabrication du produit à chaque administration d'OCTAPLASMA.

Cardiovasculaire

Des doses fortes ou des débits rapides de perfusion d'OCTAPLASMA peuvent entraîner une hypervolémie, un œdème pulmonaire et/ou une insuffisance cardiaque. Des débits rapides de perfusion peuvent causer des symptômes imputables à la toxicité du citrate (chute du calcium ionisé) – par exemple, fatigue, paresthésie, tremblements et hypocalcémie, particulièrement chez les patients atteints de troubles de la fonction hépatique.

Gastro-intestinal

Il convient d'interrompre la perfusion si le ralentissement du débit de la perfusion ne permet pas d'atténuer les plaintes subjectives du patient (par exemple, nausée).

Hématologique

Il est recommandé de ne pas utiliser OCTAPLASMA pour remédier à une hyperfibrinolyse due à une déficience en alpha2-antiplasmine, l'inhibiteur de la plasmine, étant donné que la dilution avec du plasma traité par S/D (qui contient des taux faibles d'alpha2-antiplasmine) peut réduire davantage les taux d'alpha2-antiplasmine. Il convient d'accorder une attention toute particulière aux signes indiquant une tendance à saigner excessivement chez les patients susceptibles de nécessiter des transfusions massives – dans le cas d'une greffe de foie, par exemple, ou d'autres pathologies impliquant des troubles complexes de l'hémostase.

Chez les patients recevant des volumes importants de plasma traité par S/D, une fréquence accrue d'épisodes thromboemboliques a été observée. Chez les patients considérés comme présentant un risque de telles complications, OCTAPLASMA ne doit être utilisé que si les bienfaits l'emportent sur les risques d'évènements thromboemboliques. Des mesures de protection adaptées contre la survenue d'une thromboembolie doivent être utilisées lorsqu'elles sont indiquées, et il convient de maintenir le patient sous surveillance pour prévenir tout évènement thromboembolique [9].

Lors des procédures d'échanges plasmatiques importants, OCTAPLASMA ne devrait être utilisé que pour corriger le défaut de coagulation si l'hémorragie est anormale.

Immunitaire

L'administration d'OCTAPLASMA doit respecter la spécificité du groupe sanguin ABO. Autrement, des réactions d'incompatibilité entre les anticorps que contient OCTAPLASMA et les antigènes des globules rouges du transfusé peuvent causer des réactions transfusionnelles hémolytiques immédiates ou retardées.

Réactions anaphylactiques

La perfusion doit être arrêtée immédiatement en cas de réaction ou de choc anaphylactique. Le traitement doit suivre les lignes directrices s'appliquant au traitement de l'état de choc.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'innocuité d'OCTAPLASMA chez la femme enceinte et celle qui allaite n'a pas été établie par des essais cliniques comparatifs.

Une étude sur les propriétés embryotoxiques et tératogènes du TNBP et de l'octoxynol a été menée chez le rat et le lapin avec des doses allant de 50 à 900 µg/kg de poids corporel/jour pour le TNBP et de 250 à 4 500 µg/kg de poids corporel/jour pour l'octoxynol. Aucun test n'a été réalisé sur le plan de l'impact sur la fécondité et la reproduction, ou sur le développement péri- et postnatal étant donné que rien n'indique que ces substances ont des effets sur les organes reproducteurs. Chez le rat, certaines malformations ont été observées, mais il s'agissait d'un type de malformation survenant couramment aussi chez les rats du groupe témoin. Aucune malformation n'a été relevée chez le lapin. Ces substances n'ont pas eu d'effets sur le développement prénatal des rats, tandis que dans le groupe de lapins soumis à de fortes doses, le taux de résorption a légèrement augmenté et le poids corporel des fœtus a diminué de manière modérée à significative.

Bien qu'il ne faille s'attendre à aucun effet nocif sur la mère, l'embryon, le fœtus ou l'enfant, il est recommandé de n'utiliser OCTAPLASMA pendant la grossesse et l'allaitement que si les avantages l'emportent sur les risques potentiels.

Femmes qui allaitent :

Veillez vous reporter à la section Femmes enceintes ci-dessus.

Pédiatrie (< 16 ans) :

OCTAPLASMA a été évalué chez 50 patients pédiatriques (âgés de 0 à 16 ans) dans une étude après sa mise en marché. Le produit ne doit être administré à ces personnes que si les avantages probables l'emportent largement sur les risques potentiels.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucune donnée n'est disponible.

Surveillance et essais de laboratoire

Il est important de surveiller la réponse des taux de facteurs de coagulation chez les patients, cliniquement et par la mesure du temps de prothrombine (TP), du temps de thromboplastine partielle (TTP) et/ou grâce à des épreuves déterminant les taux de facteurs de coagulation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Des doses fortes ou des débits rapides de perfusion d'OCTAPLASMA peuvent entraîner une hypervolémie, un œdème pulmonaire et/ou une insuffisance cardiaque. Lors d'échanges plasmatiques, des symptômes imputables à la toxicité du citrate (par exemple, fatigue, paresthésie, tremblements et hypocalcémie) peuvent apparaître.

L'administration d'OCTAPLASMA doit respecter la spécificité du groupe sanguin ABO. Autrement, des réactions d'incompatibilité entre les anticorps que contient OCTAPLASMA et les antigènes des globules rouges du transfusé peuvent causer des réactions transfusionnelles hémolytiques immédiates ou retardées.

Le Tableau 1 propose une liste des effets indésirables du médicament qui ont été rarement rapportés lors de l'utilisation d'OCTAPLASMA après son autorisation sur le marché. Comme ces réactions sont communiquées sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il est impossible d'établir une estimation fiable de la fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés pour OCTAPLASMA au cours de son utilisation après sa commercialisation

Classe par système et organe	Réaction
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	choc anaphylactique réaction anaphylactique réaction anaphylactoïde hypersensibilité
Affections du métabolisme et de la nutrition	toxicité du citrate alcalose
Affections psychiatriques	agitation
Affections cardiaques	arrêt cardiaque arythmie surcharge circulatoire post-transfusionnelle tachycardie
Affections vasculaires	thromboembolie collapsus circulatoire hypertension hypotension bouffées vasomotrices coagulopathie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	hémorragie pulmonaire œdème pulmonaire aigu bronchospasme dyspnée arrêt ou insuffisance respiratoire
Affections gastro-intestinales	vomissements

Classe par système et organe	Réaction
	nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	urticaire éruptions cutanées (érythémateuses) prurit hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	douleurs thoraciques frissons pyrexie œdème localisé réaction au site d'administration
Investigations	test positif aux anticorps
Lésion, intoxication et complications liées aux procédures	réaction transfusionnelle hémolytique

Aucune lésion pulmonaire aiguë post-transfusionnelle (TRALI), qui constitue un effet indésirable connu grave et plutôt fréquent du PFC [10], n'a été observée chez les patients traités par OCTAPLASMA.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été mentionnés concernant OCTAPLASMA, mais ont été observés avec le PFC et peuvent donc se produire également avec OCTAPLASMA :

- Peu fréquents : présence d'anticorps antileucocytaires puissants (<1/1 000) qui peuvent entraîner, sous l'effet de l'agrégation de leucocytes dans les vaisseaux pulmonaires, une lésion pulmonaire aiguë, un syndrome connu sous le nom de « lésion pulmonaire aiguë post-transfusionnelle », caractérisé par des frissons, de la fièvre, une toux sèche et une dyspnée.
- Peu fréquents : présence d'anticorps antiplaquettaires (<1/1 000). Elle peut induire un purpura post-transfusionnel passif (PTP) caractérisé par une dyspnée, des éruptions cutanées, de la fièvre, un purpura généralisé et une thrombopénie marquée.

Gestion des effets indésirables graves

Il convient d'interrompre la perfusion si le ralentissement du débit de la perfusion ne permet pas d'atténuer les plaintes subjectives du patient (par exemple, nausées). En cas de réactions cutanées ou de tachycardie accompagnée d'une chute de la pression artérielle, ou en cas de problèmes respiratoires avec ou sans choc, interrompre la perfusion immédiatement. Le Tableau 2 indique les différentes mesures à prendre en fonction des symptômes cliniques observés.

Tableau 2 : Symptômes et traitement des effets indésirables

Symptômes cliniques	Mesures d'urgence
Plaintes subjectives (nausées, etc.)	Ralentir le débit de la perfusion; si inefficace, interrompre l'administration jusqu'à rétablissement complet.
Symptômes cutanés (bouffées vasomotrices, urticaire, etc.)	Interrompre l'administration. Administrer un antihistaminique par voie intraveineuse.
Tachycardie Chute modérée de la pression artérielle (systolique inférieure à 90 mm Hg)	Interrompre l'administration. Administrer de l'hydrocortisone par voie IV.

Dyspnée Choc	Interrompre l'administration. Injecter de l'adrénaline (épinéphrine) en SC ou IM; hydrocortisone en IV; oxygène, soluté d'expansion volémique ; éventuellement, augmenter la diurèse au moyen de furosémide en cas de normovolémie, contrôle de l'équilibre acido-basique ; si nécessaire, faire en sorte de maintenir l'équilibre électrolytique.
Choc normovolémique persistant	Chlorhydrate de dopamine, éventuellement en association avec de la noradrénaline (norépinéphrine).
Arrêt cardiaque ou respiratoire	Réanimation.

Le guide suivant (veuillez vous reporter au Tableau 3) s'applique à des effets indésirables spécifiques susceptibles d'être associés à OCTAPLASMA :

Tableau 3 : Guide de gestion des effets indésirables spécifiques

Symptômes cliniques	Mesures d'urgence
Toxicité du citrate (chute du calcium ionisé)	Ralentir le débit de la perfusion ou interrompre l'administration jusqu'à rétablissement complet. Gluconate de calcium 10 % en IV par dose de 10 ml/l d'OCTAPLASMA perfusé.
Réaction transfusionnelle hémolytique	Interrompre l'administration. Augmenter la diurèse (maintenir un débit urinaire supérieur à 100 ml/h chez l'adulte pendant au moins 18 à 24 heures) par voie IV; électrolytes et mannitol (p. ex., mannitol 15 %, 125 ml/h) ou furosémide, bicarbonate de sodium; dialyse en cas d'anurie. Le cas échéant, traitement symptomatique du choc.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions très spécifiques, la fréquence des effets indésirables du médicament relevés lors de ces essais peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique et ne devrait pas être comparée à la fréquence de tels effets observée à la suite des essais cliniques relatifs à un autre médicament. Les données sur les réactions indésirables au médicament issues d'essais cliniques sont utiles pour identifier des événements indésirables liés au médicament et pour avoir une idée de leur fréquence.

Octapharma a mené six études cliniques sur OCTAPLASMA. Au total, 229 patients ont été sélectionnés et ont été exposés à un total d'environ 1 200 traitements par OCTAPLASMA. Le Tableau 6 propose un aperçu complet de l'ensemble des études cliniques menées sur OCTAPLASMA. Veuillez vous reporter à la PARTIE I : ESSAIS CLINIQUES

Fréquence relative des effets indésirables du médicament

La fréquence des effets indésirables du médicament observée lors des études cliniques est présentée dans le Tableau 4 ci-dessous. Les renseignements relatifs à l'innocuité proviennent de 230 patients inscrits à 6 études cliniques.

Tableau 4 : Aperçu des effets indésirables d'OCTAPLASMA observés lors des études cliniques

Classe par système et organe	Courants (> 1/100 <1/10)	Peu courants (> 1/1000 <1/100)
Affections du système immunitaire		réaction anaphylactique
Affections du métabolisme et de la nutrition		hypocalcémie
Affections du système nerveux		paresthésie
Affections vasculaires		hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		bronchospasme toux arrêt ou insuffisance respiratoire
Affections gastro-intestinales	nausées	vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruptions cutanées prurit	urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre frissons	œdème

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (<1%)

Veillez vous reporter au Tableau 4 ci-dessus.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Des débits rapides de perfusion peuvent causer des symptômes imputables à la toxicité du citrate (chute du calcium ionisé) – par exemple, fatigue, paresthésie, tremblements et hypocalcémie, particulièrement chez les patients atteints de troubles de la fonction hépatique.

OCTAPLASMA contient de faibles quantités d'alpha2-antiplasminine et ne doit donc pas être utilisé pour remédier à l'hyperfibrinolyse découlant d'un déficit en inhibiteur de la plasminine. Une attention toute particulière doit être accordée aux signes indiquant une tendance à saigner excessivement chez les patients susceptibles de nécessiter des transfusions massives – dans le cas d'une greffe de foie, par exemple, ou d'autres pathologies impliquant des troubles complexes de l'hémostase.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Depuis la commercialisation d'OCTAPLASMA en Europe en 1992, plus de 9,3 millions d'unités d'OCTAPLASMA ont été perfusées à environ 3,1 millions de patients. Veillez vous reporter au Tableau 1 PARTIE I EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament, pour obtenir de plus amples renseignements sur les effets indésirables rapportés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée et aucune interaction avec d'autres produits médicamenteux n'est connue.

OCTAPLASMA ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments étant donné les risques d'inactivation et de précipitation. Afin d'éviter la formation éventuelle de caillots, ne pas administrer de solutions à base de calcium au moyen de la même voie intraveineuse que celle utilisée pour OCTAPLASMA.

Étant donné le risque d'activation/inactivation d'OCTAPLASMA, il est recommandé de ne pas administrer en même temps d'autres produits sanguins, dans la mesure du possible, sauf dans les cas d'urgence. Ce produit peut toutefois être mélangé à des globules rouges et à des plaquettes. L'administration d'OCTAPLASMA peut altérer l'efficacité de vaccins à virus atténué comme les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle pendant au moins six semaines, voire jusqu'à trois mois. Dans certains cas recevant des doses élevées, cette période peut s'étendre à un an.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. Lors des essais cliniques, OCTAPLASMA a été administré en association avec divers traitements médicamenteux concomitants, et aucune interaction n'a été observée.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Interférences avec les tests sérologiques

La transmission passive de composants du plasma à partir d'OCTAPLASMA (par exemple, la gonadotrophine chorionique humaine β ; β -HCG) peut aboutir à des résultats de laboratoires trompeurs chez le patient receveur. À titre d'exemple, un résultat de test de grossesse faux-positif a été rapporté après la transmission passive de β -HCG.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie dépend de l'état clinique et de la pathologie sous-jacente. Le volume et la fréquence des échanges plasmatiques varient en fonction du patient, de l'état clinique et du schéma posologique privilégié. En cas d'hémorragie ou d'intervention chirurgicale majeure, il est recommandé de consulter un hématologue pour des conseils avisés.

Posologie recommandée et modification posologique

Le volume et la fréquence des échanges plasmatiques varient en fonction du patient, de l'état clinique et du schéma posologique privilégié. Dans la plupart des interventions thérapeutiques, le volume des échanges plasmatiques est généralement comparable au volume plasmatique du patient. Il convient de remplacer une partie du volume plasmatique échangé par OCTAPLASMA afin de prévenir des troubles hémostatiques secondaires à une baisse des taux de facteurs de coagulation (particulièrement chez les patients présentant une fonction hépatique altérée).

La posologie dépend de l'état clinique et de la pathologie sous-jacente, mais 12 à 15 ml d'OCTAPLASMA/kg de poids corporel constituent la dose de départ généralement acceptée, cette dose permettant d'augmenter les taux plasmatiques de facteurs de coagulation de 25 %, généralement. Il est important de surveiller la réponse, cliniquement et par la mesure du temps de prothrombine (TP), du temps de thromboplastine partielle (TTP) et/ou grâce à des épreuves déterminant les taux de facteurs de coagulation.

Une perfusion de 5 à 20 ml d'OCTAPLASMA/kg de poids corporel permet généralement d'obtenir un effet hémostatique adéquat dans le cas d'hémorragies ou d'interventions chirurgicales mineures et modérées, cette dose entraînant normalement une élévation des taux plasmatiques de facteurs de coagulation de 10 à 33 % environ. En cas d'hémorragie ou d'intervention chirurgicale majeure, il est recommandé de consulter un hématologue pour des conseils avisés.

Des doses fortes ou des débits rapides de perfusion d'OCTAPLASMA peuvent entraîner une hypervolémie, un œdème pulmonaire et/ou une insuffisance cardiaque. Des débits rapides de perfusion peuvent causer des symptômes imputables à la toxicité du citrate (chute du calcium ionisé), particulièrement chez les patients atteints de troubles de la fonction hépatique. En raison du risque de toxicité du citrate, le débit de la perfusion doit rester inférieur à 0,020 ou 0,025 mmol citrate/kg de poids corporel/min, ce qui correspond à 1 ml d'OCTAPLASMA/kg de poids corporel/min. Les effets toxiques du citrate peuvent être minimisés par l'administration de gluconate de calcium en IV par une autre veine. Garder les patients sous surveillance pendant au moins 20 minutes après administration.

Dose oubliée

Ne s'applique pas, OCTAPLASMA étant administré dans un cadre hospitalier par des professionnels de la santé.

Administration :

L'administration d'OCTAPLASMA doit respecter la spécificité du groupe sanguin ABO. Dans les cas d'urgence, OCTAPLASMA de groupe sanguin AB peut être utilisé en tant que plasma universel puisqu'il peut être administré à tous les patients. OCTAPLASMA doit être administré par perfusion intraveineuse après décongélation au moyen d'une trousse de perfusion munie d'un filtre. Les normes d'asepsie doivent être respectées tout au long de la perfusion.

Produits parentéraux

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour la décongélation d'OCTAPLASMA congelé :

- Bain-marie :
Décongeler le produit dans son emballage externe pendant au moins 30 minutes dans un bain-marie à bonne circulation à une température de +30 à +37°C. Un sac peut être utilisé pour fournir une plus grande protection au contenu s'il y a lieu. Veiller absolument à empêcher toute contamination de l'orifice d'entrée par de l'eau. Le temps de décongélation minimal est de 30 minutes à 37°C. La température du bain-marie ne doit jamais être supérieure à +37°C ni inférieure à +30°C. Le temps de décongélation dépend du nombre de sacs dans le bain-marie. Si plus de sacs de plasma sont décongelés parallèlement, le temps de décongélation peut être prolongé, mais ne devrait pas être supérieur à 60 minutes.
- Système de décongélation à sec tel que le SAHARA-III :
Placer les sacs d'OCTAPLASMA sur le plateau d'agitation conformément aux instructions du fabricant et décongeler le plasma en utilisant la fonction de décongélation rapide. Lorsque la température indiquée pour le composant sanguin est +37°C, terminer la procédure de décongélation et retirer les sacs.
Lors de la décongélation du plasma au moyen d'un dispositif tel que le SAHARA-III, il est recommandé d'imprimer les données de température du composant sanguin au fur et à mesure de leur évolution et les messages d'erreur pour détecter tout dysfonctionnement.

D'autres systèmes peuvent être utilisés pour décongeler OCTAPLASMA à condition que ces méthodes soient validées à cet effet.

Laisser chauffer le contenu du sac jusqu'à ce qu'il atteigne une température d'environ +37°C avant perfusion. La température d'OCTAPLASMA ne doit pas excéder +37°C. Ôter l'emballage externe et examiner le sac pour repérer la présence éventuelle de fissures ou de fuites.

Ne pas secouer.

Ne pas utiliser de solutions troubles ou présentant des dépôts.

Précautions :

Les interactions avec d'autres médicaments ne sont pas connues. OCTAPLASMA ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments étant donné les risques d'inactivation et de précipitation. Afin d'éviter la formation éventuelle de caillots, ne pas administrer de solutions à base de calcium au moyen de la même voie intraveineuse que celle utilisée pour OCTAPLASMA.

Étant donné le risque d'activation/inactivation d'OCTAPLASMA, il est recommandé de ne pas administrer en même temps d'autres produits sanguins, dans la mesure du possible, sauf dans les cas d'urgence. Ce produit peut toutefois être mélangé à des globules rouges et à des plaquettes.

Précautions particulières pour la conservation :

N'exposez pas le médicament à la lumière.

Ne pas recongeler du plasma OCTAPLASMA qui a été décongelé. Jeter le produit non utilisé.

SURDOSAGE

Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et par conséquent un œdème pulmonaire et/ou une insuffisance cardiaque. Dans de tels cas, interrompre immédiatement la transfusion d'OCTAPLASMA. Des mesures générales telles que l'administration de furosémide peuvent être envisagées si elles sont cliniquement justifiées.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

OCTAPLASMA consiste en du plasma humain congelé traité par solvant/détergent (S/D) pour inactiver les virus. Son activité dépend vraisemblablement d'une spécificité liée à l'espèce.

Pharmacodynamique

Pour obtenir des renseignements détaillés, veuillez consulter la PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamique humaine.

Pharmacocinétique

Lors d'une étude clinique, des données pharmacocinétiques relatives aux facteurs de coagulation après traitement par OCTAPLASMA reconstitué par lyophilisation ont été recueillies à partir de huit patients présentant un déficit congénital en facteur de coagulation [7]. Tous les patients ont reçu une seule perfusion de 580 ml en moyenne (étendue : 400 à 1 600 ml). La dose administrée était censée permettre d'obtenir et de maintenir des concentrations plasmatiques de 10 à 20 % de la concentration normale du facteur de coagulation déficient. Les résultats pharmacocinétiques sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résultats pharmacocinétiques

Paramètre (unité)	FVII [étendue] (n=2)	FX [étendue] (n=2)	FXI [moyenne, étendue] (n=4)
Vd (ml/kg)	33 – 48	23 – 49	52 (45 – 57)
CL (ml/kg/h)	4,7 – 7,9	0,3 – 0,8	0,9 (0,6 – 1,3)
TSM (h)	7 – 8	60 – 80	62 (42 – 92)
T ½ (h)	4 – 5	41 – 58	44 (28 – 65)
Récupération (%/UI/kg)	1,8 – 2,9	2,0 – 4,1	1,8 (1,7 – 1,8)

Vd volume de distribution; CL clairance; TSM temps de séjour moyen; T ½ demi-vie; UI Unité internationale.

Ces paramètres pharmacocinétiques obtenus après administration d'OCTAPLASMA étaient conformes au profil cinétique des facteurs de coagulation après administration de PFC [21-23]. Aucun résultat pharmacocinétique n'est disponible pour les autres facteurs de coagulation.

Absorption :

OCTAPLASMA est administré par voie intraveineuse et donc absorbé immédiatement par l'organisme.

Distribution, métabolisme et excrétion :

OCTAPLASMA consiste en du plasma humain congelé traité par solvant/détergent (S/D) pour inactiver les virus. Son activité dépend vraisemblablement d'une spécificité liée à l'espèce. Le plasma humain peut causer des réactions toxiques graves chez l'animal et n'est pas toléré à des doses proches de celles utilisées généralement chez l'humain. Sur le plan de l'apport de données supplémentaires pertinentes concernant l'innocuité et l'efficacité d'OCTAPLASMA dans le cadre d'une utilisation clinique, les tests pharmacologiques habituellement menés sur les animaux de laboratoire sont considérés comme inutiles.

Deux contaminants issus du processus de fabrication, à savoir le tri(n-butyl)-phosphate (TNBP) et l'octoxynol, peuvent être présents dans le produit final (veuillez vous reporter à PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacologie et TOXICOLOGIE animales). Un programme d'études a été mené pour déterminer le profil pharmacocinétique du TNBP et de l'octoxynol. Après administration à des rats par voie intraveineuse, le TNBP a été éliminé rapidement du plasma, avec une demi-vie d'environ 20 minutes. Aucune trace de TNBP n'a été détectée à aucun moment dans les urines et seule une très petite quantité a été décelée dans les

fèces. Aucune trace d'octoxynol administré en même temps que le TNBP n'a pu être détectée dans le plasma, les urines et les fèces [24].

Populations particulières

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée sur des patients présentant un risque accru, tels que les sujets âgés ou les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

OCTAPLASMA peut être conservé pendant 48 mois à une température de ≤ -18 °C. Ne pas exposer à la lumière.

Après décongélation, OCTAPLASMA peut être conservé pendant 24 heures maximum à une température de +2-8 °C ou jusqu'à 8 heures maximum à température ambiante (de +20 à 25 °C) avant utilisation [19]. Ne pas utiliser de solutions troubles ou présentant des dépôts.

Ne pas recongeler du plasma OCTAPLASMA qui a été décongelé. Jeter le produit non utilisé.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le produit non utilisé et le matériel à jeter doivent être éliminés selon les exigences locales en matière de produits sanguins.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OCTAPLASMA (plasma humain traité par solvant/détergent) est disponible en sacs congelés de 200 ml contenant 45 à 70 mg/ml de protéines plasmatiques humaines.

Nature et contenu du récipient :

Chaque sac de 200 ml d'OCTAPLASMA (plasma humain traité par un solvant/détergent) contient : protéines plasmatiques humaines (9,0 à 14,0 g), citrate de sodium dihydraté (0,88 à 1,48 g), dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (0,06 à 0,24 g), glycine (0,80 à 1,20 g), TNBP ($< 2,0$ mcg/ml), octoxynol ($< 5,0$ mcg/ml).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : OCTAPLASMA, plasma humain
traité par solvant/détergent (S/D)
- Nom chimique : Plasma humain
- Formule moléculaire et masse moléculaire : Sans objet
- Formule développée : Sans objet
- Propriétés physicochimiques : La concentration protéique totale est 45 à 70 mg/ml.
La distribution protéique est du même ordre que celle du plasma humain normal.

Caractéristiques du produit

Lors du processus de fabrication, OCTAPLASMA est traité au moyen d'un mélange de tri(n-butyl)-phosphate (TNBP) 1 % et d'octoxynol 1 %. Ces réactifs S/D sont éliminés par extraction à l'huile de ricin (pour le TNBP), puis par extraction en phase solide (pour l'octoxynol) avant filtration stérile. Après la filtration stérile, des sacs de sang stériles en polychlorure de vinyle (PVC) d'une capacité de 200 ml sont remplis d'OCTAPLASMA avant d'être emballés dans une pellicule en polyamide/polyéthylène.

Inactivation virale

Pour réduire les risques de transmission d'agents infectieux, des contrôles stricts sont effectués lors de la sélection et du dépistage auxquels sont soumis les donneurs afin de détecter la présence de l'hépatite B ou C et d'une infection au VIH. Les bassins de plasma sont également testés afin de déterminer la présence d'AgHBs, d'anti-VIH 1-2. Des techniques d'amplification nucléique sont utilisées pour détecter le VHB, le VIH, le VHC, le VHA, le VHE et le parvovirus B19. Seuls les produits testés négatifs ou présentant une positivité sous un seuil prédéfini (pour le parvovirus B19) sont utilisés lors du processus de fabrication. Afin d'améliorer l'innocuité virale d'OCTAPLASMA par rapport à celle du PFC, l'inactivation des virus à l'aide de la méthode S/D a été incluse au processus de fabrication d'OCTAPLASMA. La méthode S/D s'est avérée efficace pour inactiver rapidement et totalement les virus enveloppés (tels que le VIH, le VHB et le VHC).

Étant donné son mode d'action, il est clair que la méthode S/D n'a aucun effet sur les virus non enveloppés comme le VHA et le parvovirus B19. Il y a donc un risque accru de transmission de ces virus par la mise en commun de plasma en bassins. Cependant, la présence d'anticorps

neutralisant le VHA et le parvovirus B19 dans le plasma de départ et le produit final à l'intérieur de limites justifiées établies, entraîne une neutralisation et une immunisation passive qui servent toutes deux à limiter ou à prévenir la réplication de virus *in vivo* et par voie de conséquence chez les patients.

Cinq cas de transmission possible de la vMCJ, ou de l'agent pathogène de cette maladie, par des concentrés de globules rouges sans déleucocytation (n=4) et par un concentré de facteurs de faible pureté à un hémophile (n=1), ont été mentionnés dans la littérature scientifique [1-5]. La possibilité de transmission de l'agent pathogène de la vMCJ par transfusion de plasma ne peut être totalement exclue. Pour le moment, l'agent responsable de la vMCJ ne peut faire l'objet d'un dépistage systématique dans le sang. Cependant, l'hypothèse selon laquelle les lymphocytes B et les cellules dendritiques folliculaires, plus particulièrement, agissent en tant que vecteurs potentiels de la protéine du prion par voie hématogène et qu'ils jouent un rôle dans la neuro-invasion laisse entendre que la déleucocytation lors du traitement de produits sanguins et de dérivés plasmatiques réduit les risques de transmission de la vMCJ [6]. C'est pourquoi la déleucocytation de composants du sang cellulaire a été adoptée par certains pays comme moyen de réduire le risque hypothétique de transmission de la vMCJ. OCTAPLASMA est soumis à plusieurs étapes de filtration par exclusion de taille qui ont pour résultat une élimination totale des leucocytes sans activation de ces derniers. Cette méthode particulière et le traitement en aval ont tous deux fait preuve d'un potentiel d'élimination des prions à l'aide d'un modèle animal de l'agent pathogène de la vMCJ [7]. En outre, une colonne a été intégrée au processus de fabrication d'OCTAPLASMA spécifiquement aux fins d'éliminer les prions. Cette mesure de sécurité est considérée efficace pour l'élimination de l'agent infectieux pathogène de la vMCJ éventuellement présent dans le plasma [8]. Aucune substance animale n'est utilisée lors de la fabrication d'OCTAPLASMA.

La transmission du VHA est possible à la suite d'une transfusion d'OCTAPLASMA. Ce risque est néanmoins largement réduit étant donné que seuls les bassins de plasma dont les résultats à un test TAN de dépistage du VHA sont négatifs sont sélectionnés et que des anticorps neutralisants anti-VHA (IgG anti-VHA, taux minimum d'0.6 UI/ml) sont présents.

La transmission du parvovirus B19 est possible à la suite d'une transfusion d'OCTAPLASMA. Les bassins de plasma sont cependant testés afin de détecter la présence d'anticorps neutralisants antiparvovirus B19 (IgG antiparvovirus B19, taux minimum de 11 UI/ml acceptable). Ils sont en outre soumis à un test TAN appliqué au parvovirus B 19 (limite supérieure de 10 UI/μl acceptable). Cette double méthode peut aider à limiter le risque d'infection, bien qu'aucune étude en laboratoire ou qu'aucun essai clinique n'ait été effectué pour démontrer qu'elle est suffisante pour prévenir toute transmission.

Cependant, tout comme avec le PFC, la transmission du parvovirus B19 ou du VHA par perfusion d'OCTAPLASMA ne peut être totalement exclue. Chez les patients immunodéprimés et chez les patients présentant une affection hématologique caractérisée par une polyglobulie, d'une part, et chez les femmes enceintes, les infections par le parvovirus B19 peuvent conduire, respectivement, à une anémie aplasique et à un anasarque fœtoplacentaire entraînant la perte du fœtus. C'est pourquoi OCTAPLASMA doit être administré à ces patients uniquement s'il est

fortement indiqué. Il convient de mettre en balance le risque possible d'infection et les bienfaits de l'inactivation de virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC. Une vaccination appropriée (p. ex., contre l'hépatite A) devrait être envisagée pour les patients recevant des doses régulières d'OCTAPLASMA. Une fois perfusé, OCTAPLASMA peut entraîner une augmentation de certains anticorps des facteurs de coagulation.

ESSAIS CLINIQUES

Efficacité et innocuité

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Quatre études cliniques (études n° 1 à 4) et 7 études postautorisation sur le marché (études n° 5 à 11) ont été menées sur OCTAPLASMA par Octapharma. Toutes ces études étaient en mode ouvert, ce qui constitue une approche acceptable pour un composé de cette classe.

Résultats des études

Selon les données recueillies lors de la phase de développement clinique et la période postcommercialisation, il peut être conclu qu'OCTAPLASMA est efficace et présente un profil d'innocuité satisfaisant. Lors des 4 études cliniques (n = 91 patients), un total de 6 événements indésirables (chez 4 patients) ont été jugés comme étant liés au traitement par OCTAPLASMA. Le Tableau 6 propose un aperçu complet des études cliniques menées sur OCTAPLASMA, y compris les études réalisées lors de la phase postcommercialisation.

Tableau 6 : Aperçu des études menées sur OCTAPLASMA

N° de l'étude. N° de protocole. [Réf]	Nombre de patients, sexe	Diagnostic Critères d'inclusion/d'exclusion	Schéma posologique thérapeutique Conception de l'étude	Critères d'évaluation	Résultats (efficacité)	Résultats (Innocuité)
1 [11]	30 patients 21 hommes, 9 femmes	Patients atteints de CIVD, en soins intensifs, nécessitant des perfusions de plasma pour le traitement d'une coagulopathie grave;	OCTAPLASMA, lyophilisé, administré en IV, dose moyenne 377 ml ouverte	TP, fibrinogène, ATIII, aPTT, PC, D-dimères; signes vitaux	Augmentation significative de TP, fibrinogène, aTIII; pas de différence significative des aPTT, PC, D-dimères par rapport aux données initiales	Pas d'évènements indésirables (EI);
2 [12]	11 patients 5 hommes, 6 femmes	Déficit congénital ou acquis, isolé ou combiné, en facteur de coagulation;	OCTAPLASMA, lyophilisé, administré en IV, dose moyenne 580 ml; ouverte	Pharmacocinétique; arrêt ou prévention d'hémorragies; surveillance des EI;	Efficacité globale jugée bonne pour l'ensemble des patients;	3 EI chez 2 patients; pas d'abandon dû à des EI, pas d'EI graves et/ou non prévus;
3 19/PLAS/1 V/91 [13]	66 patients OCTAPLASMA : n = 20 15 hommes, 5 femmes Nbre plasma : n = 26 PFC : n = 20	Patients subissant une intervention à cœur ouvert nécessitant un traitement plasmatique;	OCTAPLASMA, lyophilisé, administré en IV, dose moyenne 700 ml ouverte	Pertes sanguines, paramètres de coagulation et hématologiques en laboratoire; surveillance des EI	OCTAPLASMA et PFC comparables sur le plan des pertes sanguines et des paramètres de coag.	1 EI léger non associé; pas d'abandon dû à des EI, pas d'EI graves et/ou inattendus;

N° de l'étude. N° de protocole. [Réf]	Nombre de patients, sexe	Diagnostic Critères d'inclusion/d'exclusion	Schéma posologique thérapeutique Conception de l'étude	Critères d'évaluation	Résultats (efficacité)	Résultats (Innocuité)
4 LAS-1-03-UK [14-16]	55 patients OCTAPLASMA A : n=30 18 hommes, 12 femmes PFC : n=25	Patients présentant une coagulopathie secondaire à une maladie hépatique – MH (n=24), une greffe de foie – GF (n=28) ou un PTT (n=3)	OCTAPLASMA, sacs de 200 ml, administré en IV, maladie hépatique : dose moyenne 13 ml/kg; greffe de foie : dose moyenne 44 ml/kg PTT : jusque 3 litres par jour pendant 14 jours; prospective, aléatoire	Maintien des taux de facteurs de coag. en cas de MH et de GF; numération plaquettaire en cas de PTT; surveillance des EI;	Pas de changement significatif des taux de facteurs de coag., mais amélioration de PC, fibrinogène et TCA dans les deux groupes; degrés de correction similaires de NRI prolongé et TCA observés avec OCTAPLASMA et le PFC; les patients atteints d'un PTT ont obtenu une numération plaquettaire > 50 x 10 ⁹ /l dès le 10 ^e jour, et leur rémission est restée stable l'année suivante;	7 EI chez 5 patients; seulement 2 EI chez 1 patient associé au traitement par OCTAPLASMA; 2 décès sans lien avec le traitement évalué pendant l'étude, 9 décès supplémentaires en dehors de la période officielle de l'étude;
5 LAS-1-02-D	67 patients OCTAPLASMA A : n = 36 PFC : n = 31	Patients en soins intensifs à la suite d'une opération du cœur nécessitant un traitement plasmatique;	OCTAPLASMA, sacs de 200 ml, administré en IV; dose totale 600 ml; PFC 600 ml; ouverte	F1+2, PAP, D-dimères, PC, TP, aPTT, fibrinogène, FVIII; AT, PS, PS libre et PI, TI; prévention et arrêt des hémorragies; surveillance des EI; signes vitaux;	Différentes statistiquement significatives sur le plan de PS et de PI après perfusion de PFC comparé à OCTAPLASMA; lien entre variation de TI et celle de PAP après 60 min statistiquement significative pour OCTAPLASMA; variation de PI et de PAP après 60 min. statistiquement significative pour le PFC ;	Aucun EI ou complications thrombotiques pendant et après la perfusion des deux produits; 14 patients sont décédés pendant l'étude (4 dans le groupe sous OCTAPLASMA et 10 dans le groupe sous PFC); tous les décès sont sans lien avec les médicaments évalués.
6 PVI/B001	OCTAPLASMA A : n = 894 âgés de 8 jours à 96 ans; CGR : n=11 749 concentré plaquettaire : n = 1 711	Tout patient nécessitant un traitement plasmatique;	Plasma viro-inactivé (PVI) (=OCTAPLASMA), sacs de 200 ml; à administrer en IV selon la prescription du médecin; ouverte	Surveillance des EI;	(Sans objet)	Aucun EI pour OCTAPLASMA; CGR : 485 EI; concentré plaquettaire : 142 EI;
7 PVI/B002	55 patients de néonatalogie âgés de 0 à 7 jours;	Tout patient nécessitant un traitement plasmatique;	Plasma viro-inactivé (PVI) (=OCTAPLASMA), sacs de 200 ml; à administrer en IV selon la prescription du médecin; ouverte	Surveillance des EI;	(Sans objet)	Aucun EI;

N° de l'étude. N° de protocole. [Réf]	Nombre de patients, sexe	Diagnostic Critères d'inclusion/d'exclusion	Schéma posologique thérapeutique Conception de l'étude	Critères d'évaluation	Résultats (efficacité)	Résultats (Innocuité)
8 PVI/B003	5 patients âgés de 43 à 79 ans, 2 hommes, 3 femmes	Patients à rhésus négatif nécessitant un traitement plasmatique indépendamment de leur statut antirhésus D;	Plasma viro-inactivé (PVI) (=OCTAPLASMA), sacs de 200 ml; à administrer en IV selon la prescription du médecin;	Statut antirhésus D initial et à 1 semaine, 8 semaines et 6 mois après administration d'OCTAPLASMA;	Pas d'immunisation antirhésus D liée à l'administration d'OCTAPLASMA;	Aucun EI;
9 PVI/B004	23 patients	Patients ayant obtenus des résultats négatifs aux tests anti-VHA et/ou antiparvovirus B19 nécessitant un traitement plasmatique;	Plasma viro-inactivé (PVI) (=OCTAPLASMA), sacs de 200 ml; à administrer en IV selon la prescription du médecin; ouverte	IgG anti-VHA, ACP du VHA, IgG antiparvovirus B19, ACP du parvovirus B19;	VHA : chez 14 patients, immunisation passive évaluable anti-VHA; parvovirus B19 : chez 4 patients sur 9, immunisation passive évaluable antiparvovirus B19;	ACP du VHA négative pour tous les patients lors du suivi; parvovirus B19 : séroconversion observée chez 1 patient.
10 [17]	Total : 610 adultes et 198 enfants; OCTAPLASMA : 119 adultes et 63 enfants; patients présentant des marqueurs viraux : n = 343 (194 transfusés)	Tout patient ayant subi une chirurgie extracorporelle;	OCTAPLASMA, sacs de 200 ml; à administrer en IV selon la prescription du médecin, dose moyenne : 7,5 sacs; autres produits sanguins : concentré plaquettaire, sang frais total, globules rouges + liquide SAGMAN; Ouverte	Présence d'anticorps inhabituels dans les globules rouges; IgG anti-VHA, AgHBs, anti-HBc, IgG anti-VHC, anti-VIH-1/2, IgG anti-HTLV, IgG anti-CMV, IgG antiparvovirus B19, test par ACP (VHA, parvovirus B19).	(Sans objet)	Aucune infection virale définitive avec OCTAPLASMA; aucun anticorps inhabituel;
11 LAS-212	50 patients: 37 nouveau-nés/nourrissons (0 à 2 ans) 13 enfants et adolescents (> 2 ans à 16 ans)	Chirurgie cardiaque (n = 40), transplantation hépatique et/ou avec dysfonctionnement hépatique (n = 5), coagulopathie liée à un sepsis (n = 4) encephalopathie hypoxique (n = 1)	OCTAPLASMA, poches de 200 mL Dose en fonction de l'âge et du poids corporel du patient et dans le cadre clinique Étude multicentrique, ouverte, à bras unique et post commercialisation	L'évaluation de l'innocuité a été établie de manière prospective comme étant excellente (le traitement a été bien toléré par le patient); modérée (des réactions indésirables au médicament ont été observées mais ont disparu spontanément ou n'avaient pas de signification clinique); ou mauvaise (des réactions indésirables au médicament ont été observées et ont nécessité une intervention médicale significative)	Les paramètres hémostatiques mesurés par le rapport international normalisé (RIN), le temps de prothrombine (TP), le temps de thromboplastine partielle activée (aPTT), le thromboélastogramme (TEG) ou la thromboélastométrie (TEM) étaient dans les plages attendues après l'utilisation d'OCTAPLASMA	Dans cette étude, la sécurité globale a été évaluée par les investigateurs comme étant « excellente » pour l'ensemble des 50 patients. Aucun EI lié à OCTAPLASMA, aucun événement hyperfibrinolytique ou événement thromboembolique lié au traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

OCTAPLASMA consiste en du plasma humain congelé traité par solvant/détergent (S/D) pour inactiver les virus. Son activité dépend vraisemblablement d'une spécificité liée à l'espèce. Le plasma humain peut causer des réactions toxiques graves chez l'animal et n'est pas toléré à des doses proches de celles utilisées généralement chez l'humain. Sur le plan de l'apport de données supplémentaires pertinentes concernant l'innocuité et l'efficacité d'OCTAPLASMA dans le cadre d'une utilisation clinique, les tests pharmacologiques habituellement menés sur les animaux de laboratoire sont considérés comme inutiles.

Le degré d'impuretés supposé présent dans le produit final est contrôlé par le processus de fabrication lui-même, par les caractéristiques des matières premières et par les contrôles effectués pendant la fabrication, ainsi que par les caractéristiques du produit final. Deux contaminants issus du processus de fabrication, à savoir le tri(n-butyl)-phosphate (TNBP) et l'octoxynol, peuvent être présents dans le produit final à des taux inférieurs à 2,0 mcg/ml pour le TNBP et à 5,0 mcg/ml pour l'octoxynol. Un programme d'études a été mené pour déterminer le profil pharmacocinétique du TNBP et de l'octoxynol. Il faut garder à l'esprit le fait que l'exposition au TNBP et à l'octoxynol peut être élevée chez les patients suivant un traitement par plasmaphérèse. Après administration à des rats par voie intraveineuse, le TNBP a été éliminé rapidement du plasma, avec une demi-vie d'environ 20 minutes. Aucune trace de TNBP n'a été détectée à aucun moment dans les urines et seule une très petite quantité a été décelée dans les fèces. Aucune trace d'octoxynol administré en même temps que le TNBP n'a pu être détectée dans le plasma, les urines et les fèces [24].

Pharmacocinétique et métabolisme chez l'animal

Une étude pharmacocinétique a été menée par le déposant sur des rats, lesquels ont reçu 300 µg de TNBP/kg et 1 500 µg d'octoxynol/kg de poids corporel par voie IV. La demi-vie plasmatique du TNBP a été d'environ 20 minutes, et celle de l'octoxynol n'a pas été détectée.

Selon des données publiées [25], la demi-vie plasmatique du TNBP chez les rats à la suite d'une administration par voie intraveineuse de 5 mg/kg est de 1,3 heure. L'excrétion se fait principalement par l'urine, de petites quantités étant excrétées dans les fèces et par la respiration (CO₂).

Aucune étude pharmacocinétique sur l'octoxynol n'est disponible dans la littérature scientifique. Toutefois, le nonoxynol-9 y est très similaire et, après administration orale ou intrapéritonéale chez le rat, 52 à 78 % de ce produit est excrété dans les fèces (dans les 7 jours), 20 à 39 % dans l'urine et 0 à 1,2 % par la respiration (CO₂) [26].

Pharmacocinétique humaine

Lors d'une étude clinique, des données pharmacocinétiques relatives aux facteurs de coagulation après traitement par OCTAPLASMA reconstitué par lyophilisation ont été recueillies auprès de huit patients présentant un déficit congénital en facteur de coagulation [12]. Tous les patients ont reçu une seule perfusion de 580 ml en moyenne (étendue : 400 à 1 600 ml). La dose administrée était censée permettre d'obtenir et de maintenir des concentrations plasmatiques de 10 à 20 % de la concentration normale du facteur de coagulation déficient. Les résultats pharmacocinétiques sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques après administration d'OCTAPLASMA

Patient N°	Facteur de coagulation	Vd (ml/kg)	Cl (ml/h/kg)	TSM (h)	Demi-vie terminale t _{1/2} (h)	Augmentation maximale (UI/ml)	Récupération (%/IU/kg)
05	VII	33,22	4,65	7,87	4,94	0,20	2,9
07	VII	48,37	7,92	6,75	4,23	0,15	1,8
01	X	48,64	0,82	60,1	40,63	0,20	2,0
09	X	22,65	0,27	80,1	57,80	0,26	4,1
06	XI	57,49	0,61	92,4	65,11	0,13	1,7
08	XI	51,52	1,25	42,3	28,35	0,15	1,8
10	XI	56,08	0,91	61,5	42,68	0,15	1,7
11	XI	44,58	0,77	52,5	39,75	0,15	1,8

Vd = volume de distribution; Cl=clairance; TSM=temps de séjour moyen; t_{1/2}= demi-vie

Ces paramètres pharmacocinétiques obtenus après administration d'OCTAPLASMA étaient conformes au profil cinétique des facteurs de coagulation après administration de PFC [21-23]. Aucun résultat pharmacocinétique n'est disponible pour les autres facteurs de coagulation.

Pharmacodynamique humaine

La concentration protéique totale est 45 à 70 mg/ml. La distribution protéique est du même ordre que celle du plasma humain, voir le Tableau 8 ci-dessous. Les taux de protéine S et de l'inhibiteur de la plasmine sont inférieurs à la fourchette du plasma humain normal. Les limites de libération du produit fini sont respectivement $\leq 0,3$ UI/ml et ≤ 2 UI/ml.

Après traitement par S/D puis élimination des réactifs S/D, le contenu et la distribution des protéines plasmatiques d'OCTAPLASMA (plasma humain traité par solvant/détergent) sont maintenus à des taux comparables à ceux du plasma frais congelé standard (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Taux de protéines plasmatiques d'OCTAPLASMA comparé à ceux du plasma frais congelé issu d'un donneur unique [20]

Paramètres	OCTAPLASMA (n=12) Moyenne (min-max)	Marges de référence PFC
Protéine totale [mg/ml]	55 (54-57)	48-64
Albumine [mg/ml]	32 (30-34)	28-41
Fibrinogène [mg/ml]	2,5 (2,4-2,6)	1,45-3,85
IgG [mg/ml]	9,65 (9,15-10,10)	6,60-14,50
IgA [mg/ml]	2,00 (1,80-2,05)	0,75-4,20
IgM [mg/ml]	1,25 (1,20-1,30)	0,40-3,10
Facteur V [UI/ml]	0,78 (0,75-0,84)	0,54-1,45
Facteur VII [UI/ml]	1,08 (0,90-1,17)	0,62-1,65
Facteur X [UI/ml]	0,78 (0,75-0,80)	0,68-1,48
Facteur XI [UI/ml]	0,99 (0,91-1,04)	0,42-1,44
Protéine C [UI/ml]	0,85 (0,81-0,87)	0,58-1,64
Protéine S [UI/ml]	0,64 (0,55-0,71)	0,56-1,68
Inhibiteur de la plasmine [UI/ml]	0,23 (0,20-0,27)	0,72-1,32

12 lots consécutifs d'OCTAPLASMA ont été contrôlés; les valeurs (minimum-maximum) présentées sont les valeurs moyennes; PFC, plasma frais congelé issu d'un donneur unique

Une étude clinique ayant pour objectif de déterminer les propriétés pharmacodynamiques d'OCTAPLASMA (plasma humain traité par solvant/détergent) a été réalisée [12].

Cinq hommes et six femmes, sélectionnés parce qu'ils présentaient un déficit en facteur de coagulation congénital, acquis, isolé ou combiné, ont reçu une seule injection par voie intraveineuse d'OCTAPLASMA lyophilisé. Parmi ces patients, deux présentaient un déficit en facteur VII ou en facteur X, et 4 un déficit en facteur XI. Deux patients ont reçu du plasma OCTAPLASMA lyophilisé pour le traitement d'une hémorragie en cours, un pour plasmaphérèse et huit pour la prévention d'une hémorragie avant de subir une intervention invasive. Chez les deux patients qui présentaient une hémorragie, le traitement a permis de la stopper. Chez les neuf autres patients, rien de notable n'a été rapporté lors de la plasmaphérèse et des interventions chirurgicales, notamment aucun saignement anormal. L'efficacité globale d'OCTAPLASMA a été jugée bonne par l'investigateur pour l'ensemble des patients.

Deux patients ont présenté un total de trois évènements indésirables (EI), à savoir une réaction anaphylactoïde et une urticaire avec prurit. Ces EI ont été résolus par l'administration d'un antihistaminique, qui a permis le rétablissement des deux patients. Aucun patient n'est sorti de l'étude pour des raisons de sécurité. Aucun EI grave et/ou inattendu ne s'est produit. Aucun résultat de laboratoire indésirable n'a été observé en matière d'hématologie, de biochimie sanguine et de paramètres d'innocuité virale.

TOXICOLOGIE

OCTAPLASMA consiste en du plasma humain congelé traité par solvant/détergent (S/D) pour inactiver les virus. Son activité dépend vraisemblablement d'une spécificité liée à l'espèce. Le

plasma humain peut causer des réactions toxiques graves chez l'animal et n'est pas toléré à des doses proches de celles utilisées généralement chez l'humain. Sur le plan de l'apport de données supplémentaires pertinentes concernant l'innocuité et l'efficacité d'OCTAPLASMA dans le cadre d'une utilisation clinique, les tests pharmacologiques habituellement menés sur les animaux de laboratoire sont considérés comme inutiles.

Des études ont été menées pour déterminer les effets des substances utilisées pour l'inactivation virale par la méthode S/D [Tri(N-Butyl) Phosphate (TNBP) 1 % et octoxynol 1 %]. Après purification, les quantités maximum de TNBP et d'octoxynol dans le produit fini sont 2,0 mcg/ml et 5,0 mcg/ml, respectivement. Les études pharmacologiques et toxicologiques chez l'animal indiquent que ces taux résiduels ne devraient susciter aucun problème clinique pour les indications et les doses spécifiées.

Les données précliniques ne permettent pas de savoir clairement la quantité totale d'OCTAPLASMA pouvant être administrée avant la survenue potentielle d'effets indésirables des composants S/D.

Cependant, des « fenêtres thérapeutiques » peuvent être calculées pour l'homme : d'après les tests de toxicité aiguë après administration intraveineuse chez le rat, le seuil de toxicité minimum d'une dose combinée de TNBP et d'octoxynol (1:5) était 10 000 mcg/kg. Pour une dose unique de 20 ml/kg d'OCTAPLASMA contenant < 140 mcg/kg de TNBP et d'octoxynol au rapport 2+5, cette fenêtre est $\geq 71,4$.

- Pour une dose de 20 ml/kg 5 fois par jour, la fenêtre est $\geq 14,3$.
- Pour un traitement de 3 jours avec une dose de 20 ml/kg 5 fois par jour, la fenêtre est $\geq 4,8$.

Ces calculs ne prennent cependant pas en compte le métabolisme rapide de ces composants. Par conséquent, il convient de prévoir des marges de sécurité plus importantes en cas d'administration répétée d'OCTAPLASMA.

Mutagénicité

Les études sur la mutagénicité du TNBP et de l'octoxynol réalisées par le déposant et disponibles dans la littérature [27-29] n'indiquent également aucune propriété mutagène.

Toxicité pour la reproduction

Une étude sur les propriétés embryotoxiques et tératogéniques du TNBP et d'octoxynol ont été menées sur des rats et des lapins avec des doses équivalant à celles administrées à l'humain. Aucun test n'a été réalisé sur le plan de l'impact sur la fécondité et sur la reproduction, ou sur le développement péri- et postnatal étant donné que rien n'indique que ces substances ont des effets sur les organes reproducteurs.

Chez le rat, certaines malformations ont été observées, mais il s'agissait d'un type de malformation survenant couramment aussi chez les rats du groupe témoin. Aucune malformation n'a été observée chez le lapin.

Ces substances n'ont pas eu d'effets sur le développement prénatal des rats, tandis que dans le groupe de lapins soumis à de fortes doses, le taux de résorption a légèrement augmenté et le poids corporel des fœtus a diminué de manière modérée à significative.

Génotoxicité

Un test *in vitro* dans une solution contenant *Aspergillus nidulans* pour évaluer l'activité génotoxique à une concentration d'octoxynol 0,01 % (correspondant à 100 mg/l) a donné des résultats génotoxiques négatifs. Des concentrations plus élevées ont donné des résultats d'ordre cytotoxique.

Cancérogénicité

Les études décrites ci-dessus portant sur la toxicité sous-aiguë et la mutagenèse n'ont donné aucun résultat attribuant des propriétés cancérogènes au TNBP + octoxynol. Aucune étude portant spécifiquement sur les effets cancérogènes n'a été menée.

Informations supplémentaires sur la toxicologie

Aucun signe de propriété sensibilisante n'a été observé pour le TNBP + octoxynol (ratio 1:5).

Aucune réaction immunotoxicologique n'a été observée après administration d'octoxynol.

La comparaison des doses utilisées lors des études toxicologiques chez l'animal à celles des doses thérapeutiques prescrites à l'homme peut renseigner sur le ratio thérapeutique.

Les études pharmacologiques et toxicologiques chez l'animal indiquent que les taux résiduels de TNBP et d'octoxynol ne devraient susciter aucun problème clinique pour les indications et les doses spécifiées pour OCTAPLASMA [30, 31].

RÉFÉRENCES

1. Llewelyn CA et al "Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion" *Lancet* 2004; 363:417-421
2. Peden AH et al "Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient" *Lancet* 2004; 264:527-529
3. Wroe SJ et al "Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report" *Lancet* 2006; 368:2061-2067
4. Brown P "Creutzfeldt-Jakob disease : reflections on the risk from blood product therapy" *Haemophilia* 2007; 13(suppl. 5):33-40
5. http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542?p=1231252394302
6. Turner M.: Variant Creutzfeld-Jakob Disease and the risk of transmission by blood transfusion. *Transfus. Today* 1999; 40:3-5.
7. Svae TE et al "Prion safety of transfusion plasma and plasma-derivatives typically used for prophylactic treatment" (In Press *Transfusion Apheresis and Science* 2008)
8. Heger et al., Removal of prion infectivity by affinity ligand chromatography during OctaplasLG manufacturing – results from animal bioassay studies, *Vox Sang* 2011
9. Yarranton H., et al. : Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 2003; 121:778-785.
10. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Committee on Blood Transfusion. Chapter 21: Plasma, fresh frozen (FFP). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components 14th edition 2008; 161-166.
11. Hellstern P., Larbig E., Walz G.A., et al. : Prospective study on efficacy and tolerability of solvent/detergent treated plasma in intensive care unit patients. *Infusionsther. Transfusionsmed.* 1993; 20 Suppl. 2:16-18.
12. Inbal A., Epstein O., Blickstein D., et al. : Evaluation of solvent/detergent treated plasma in the management of patients with hereditary and acquired coagulation disorders. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1993; 4:599-604.
13. Solheim B.G., Svennevig J.L., Mohr B., et al. : The use of OCTAPLASMA in patients undergoing open heart surgery; in Müller-Berghaus G., et al. (eds) : *DIC: Pathogenesis, diagnosis and therapy of disseminated intravascular fibrin formation*. Elsevier Science Publishers B.V., Netherlands, 1993; pp. 253-261.
14. Evans G., Llewelyn C.A., Luddington R., et al. : Solvent/detergent fresh frozen plasma as primary treatment of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin. Lab. Haematol.* 1999; 21:119-123.
15. Freeman J.W., Williamson L.M., Llewelyn C.A., et al. : A randomized trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the treatment of the coagulopathy seen during orthotopic liver transplantation. *Vox Sang* 1998; 74 Suppl. 1:225-229.
16. Williamson L.M., Llewelyn C.A., Fisher N.C., et al. : A randomized trial of solvent/detergent treated and standard fresh frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999; 39:1227-1234.

17. Solheim BG, Svennevig JL, Rollag H: Viral safety of solvent/detergent (S/D) treated plasma (Octaplas). *Infusionsther. Transfusionsmed.* 1997;24.
18. Heger A.: Stability of octaplasLG[®] US plasma after thawing. 2011.
19. Beeck H., Hellstern P.: In-vitro characterization of solvent/ detergent treated human plasma and of quarantine fresh frozen plasma. *Vox Sang* 1998; 74:219-223.
20. Hoffman G.C., Hewlett J.S. : Exchange transfusion in hereditary factor VII (proconvertin) deficiency. *Am. J. Clin. Pathol.*1965; 44:198-202.
21. Roberts H.R., Lechler E., Webster W.P., Penick G.D. : Survival of transfused factor X in patients with Stuart disease. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965; 13:305-313.
22. Rosenthal R.L., Sloan E. : PTA (factor XI) levels and coagulation studies after plasma infusions in PTA deficient patients. *J. Lab. Clin. Med.* 1965; 66:709-714.
23. Suzuki T., et al. : Metabolism of tri-butyl-phosphate in male rats. *J. Agric. Food Chem.* 1984; 32:603-610.
24. BG Chemie: Toxikologische Bewertung Nr. 170 : Tri-butyl-phosphate. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg 2000; English Abstract.
25. Knaak J.B., Eldridge J.M., Sullivan L.J. : Excretion of certain polyethylene glycol ether adducts of nonylphenol by the rat. *Toxicol. Appl. Pharm.* 1999; 9:331-340.
26. Hanna P.J., Dyer K.F. : Mutagenicity of organophosphorus compounds in bacteria and drosophila. *Mutat. Res.* 1975; 28:405-420.
27. Buttar H.S., Swierenga S.H.H., Matula, T.I. : Evaluation of the cytotoxicity and genotoxicity of the spermicides nonoxynol-9 and octoxynol-9. *Toxicol. Lett.* 1986; 31:65-73.
28. Batt K.J., et al. : Genotoxicity testing of tri-butyl-phosphate. *Environmental Mol. Mutagen.* 1992; 19:5.
29. Guillaume T.A. : Potential accumulation of tri-n-butyl-phosphate in solvent-detergent virus-inactivated plasma products. *Transfusion* 1991; 31:871.
30. Piet M.P., Chin S., Prince A.M., et al. : The use of tri-n-butyl-phosphate detergent mixtures to inactivate hepatitis viruses and human immunodeficiency virus in plasma and plasma's subsequent fractionation. *Transfusion* 1990; 30:591-598.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOmmATEUR OCTAPLASMA

[Plasma humain traité par solvant/détergent]

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 OCTAPLASMA et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur OCTAPLASMA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament:

- Troubles complexes du système de coagulation sanguine secondaires à une insuffisance hépatique grave, à une transfusion massive (processus de transfert de sang ou de produits sanguins du système circulatoire d'une personne à celui d'une autre) ou à des échanges plasmatiques conséquents, qui consistent à retirer (des composants) du plasma sanguin du système circulatoire (surtout chez les patients dont la fonction hépatique est altérée).
- OCTAPLASMA peut être utilisé comme traitement d'urgence chez les patients présentant un déficit en facteur de coagulation, ou lors de situations particulières, c'est-à-dire lorsque des hémorragies Aiguës ne permettent pas d'avoir un diagnostic de laboratoire précis, ou lorsqu'un concentré d'un facteur de coagulation spécifique n'est pas disponible.
- Conversion rapide des effets des anticoagulants oraux (substances qui bloquent la coagulation, c'est-à-dire qui empêchent le sang de coaguler) lorsque la quantité de vitamine K s'avère insuffisante en situation d'urgence, ou chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

Effet du médicament:

L'administration d'OCTAPLASMA peut faire cesser temporairement les hémorragies en situation d'urgence chez les patients présentant des déficits en facteur de coagulation, lorsqu'un traitement par vitamine K s'avère insuffisant ou chez les patients dont la fonction hépatique est altérée. OCTAPLASMA commencera à agir immédiatement dès l'injection et les symptômes hémorragiques devraient se résorber.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser:

- Déficit en IgA, déficit sévère en protéine S, allergie aux protéines plasmatiques, réaction antérieure au plasma congelé ou à OCTAPLASMA liquide dans les poumons ou insuffisance cardiaque.

Ingrédients médicinaux:

Protéines plasmatiques humaines

Ingrédients non médicinaux importants:

Glycine, octoxynol, citrate de sodium dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, TNBP

Forme posologique :

OCTAPLASMA (plasma humain traité par solvant/détergent) est

offert congelé en poches de 200 ml contenant 45-70 mg/ml de protéines plasmatiques humaines.

Chaque poche de 200 ml d' OCTAPLASMA (plasma humain traité par solvant/détergent) contient: protéines plasmatiques humaines (9,0-14,0 g), citrate de sodium dihydraté (0,88-1,48 g), dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (0,06-0,24 g), glycine (0,80-1,20 g), TNBP (< 2,0 mcg/mL), octoxynol (< 5,0 mcg/mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

Ce produit est fabriqué à partir de plasma humain; il peut contenir des agents infectieux, comme des virus causant une hépatite ou d'autres maladies virales. Cependant, Octaplas est préparé selon un procédé qui, soit élimine, soit inactive certains virus. L'inactivation des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC est obtenu au moyen d'un traitement du plasma par solvant/détergent (S/D). Le procédé de fabrication permet également une neutralisation immunitaire des virus non-enveloppés tels que le VHA et le Parvovirus B19. Votre médecin doit discuter avec vous des risques et des bienfaits de ce produit avant de vous l'administrer.

AVANT d'utiliser OCTAPLASMA 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.
- Vous êtes enceinte ou allaitez. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse avant de recevoir OCTAPLASMA
- Vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des ingrédients.
- Vous êtes atteints d'une affection qui cause une fibrinolyse marquée entraînant la dissolution des caillots sanguins.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses connues avec OCTAPLASMA. L'administration d'OCTAPLASMA peut diminuer la protection offerte par les vaccins à virus atténué contre la rougeole, les oreillons, la rubéole (aussi connu sous le nom de rougeole de trois jours) et la varicelle pendant au moins six semaines, et possiblement jusqu'à trois mois ou plus.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle:

La dose que vous recevez dépend de votre état clinique ainsi que de votre affection; en général, une dose initiale de 12-15 ml d'OCTAPLASMA /kg de poids corporel est administrée. La durée d'administration est déterminée par le médecin.

Surdosage:

Le surdosage peut entraîner une surcharge de volume et par conséquent, du liquide dans les poumons et/ou une insuffisance cardiaque. Si une telle situation survient, la transfusion d'OCTAPLASMA doit être cessée immédiatement.

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:

Ne s'applique pas car OCTAPLASMA est habituellement administré à l'hôpital.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre:

- Nausées, bouffées vasomotrices, urticaire, accélération du rythme cardiaque, baisse de la tension artérielle, diminution ou arrêt de la respiration, diminution ou arrêt d'un débit sanguin suffisant du cœur à l'ensemble de l'organisme pouvant entraîner la défaillance de certains organes internes.
- Des symptômes de surdosage au citrate peuvent survenir lors d'un échange plasmatique (p. ex., fatigue, sensation de picotement, d'engourdissement ou de fourmillement, tremblements et faibles concentrations de calcium).
- Syndrome pulmonaire aigu, un syndrome connu pour être associé aux transfusions, se caractérisant par des frissons, de la fièvre, une toux sèche et des difficultés respiratoires (ou essoufflements).
- Purpura post-transfusionnel passif se caractérisant par des difficultés respiratoires (ou essoufflements), des éruptions cutanées, de la fièvre, une décoloration de la peau qui peut devenir rouge, mauve ou même brune et une diminution marquée du nombre de plaquettes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES 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		T	T
	fièvre et/ou frissons	T		T
Très rare	choc		T	T
	rythme cardiaque anormal		T	T
	élévation ou baisse de la tension artérielle		T	T
	troubles respiratoires		T	T
	vomissements		T	T
	nausées	T		T
	Réaction cutanée		T	T

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

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver au congélateur à une température < -18 °C, à l'abri de la lumière. Après avoir été décongelé, OCTAPLASMA peut être conservé jusqu'à un maximum de 24 heures à une température de +2-8 °C ou jusqu'à un maximum de 8 heures à la température ambiante (+20-25 °C) avant son utilisation.

Les poches d'OCTAPLASMA décongelées ne doivent pas être congelées à nouveau. Tout produit non utilisé doit être jeté.

Gardez hors de la portée des enfants.

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 le commanditaire, Octapharma Canada Inc.,

au 1-888-438-0488.

Rédaction du feuillet : Octapharma

Dernière révision : 14 mai 2020.