

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Proctaplex®

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

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

Facteurs de coagulation (humains)

Code ATC : B02BD01

Fabriqué par :
Octapharma Pharmazeutika Produktionsges. m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235
1100 Vienne, Autriche

Date d'approbation initiale :
04 MAI 2007

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

Fabriqué pour :
Octapharma Canada Inc.
1000-25 King St W
Toronto, ON M5L 1G1
Canada
<https://www.octapharma.ca/fr/>

Date de révision :
2024, 11, 21

Numéro de contrôle de la présentation: 282707

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et Administration, 4.3 Reconstitution	01/2024
4 Posologie et Administration, 4.4 Administration	01/2024

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	17
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	18
8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	18
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.3 Interactions médicament-comportement	19

9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie	21
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	22
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....	24
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	24
14	ESSAIS CLINIQUES.....	25
14.1	Essais cliniques par indication.....	25
	Déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique	25
14.4	Immunogénicité	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	26
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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.

1.1 Enfants

Enfants :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée.

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.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 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.

2 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 [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, 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 thrombocytopénie 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. 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, c'est pourquoi octaplex® ne peut être recommandé chez ces patients.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Les patients traités par un antagoniste de la vitamine K (AVK) présentent un état pathologique sous-jacent qui les prédisposent aux événements thromboemboliques. Les bénéfices potentiels d'une inversion des AVK doivent être comparés aux risques potentiels que représentent les événements thromboemboliques, en particulier chez les patients ayant des antécédents de tels événements. La reprise des anticoagulants doit être soigneusement envisagée dès que le risque d'événements thromboemboliques l'emporte sur le risque de saignements aigus.

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 (se reporter à [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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 [7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS](#))

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.3 Reconstitution

Tableau 2 Produits parentéraux

Concentration	Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
500 UI	30 mL	20 mL	20 mL	25 UI/mL de FIX
1000 UI	50 mL	40 mL	40 mL	

UI = unités internationales; FIX = Facteur IX de coagulation humain

octaplex® est fourni avec un dispositif de transfert pour la reconstitution de la poudre lyophilisée dans le solvant (eau pour injection stérile).

octaplex® est réservé exclusivement à un usage unique. Aucun des composants ne doit être réutilisé.

Avant utilisation, vérifier l'intégrité physique de tous les composants. Ne pas utiliser de produits ou de composants qui semblent être endommagés ou brisés.

Reconstituez octaplex® en utilisant une technique aseptique pour la procédure décrite ci-dessous.

La reconstitution du produit s'effectue rapidement (1 à 5 minutes) à température ambiante (20°C à 25°C). Étant donné que octaplex® ne contient pas d'agents conservateurs, la solution doit être administrée immédiatement après la reconstitution, ou dans les 8 heures, à la condition que la stérilité soit maintenue. La solution reconstituée peut être conservée pour une durée maximale de 8 heures à température ambiante (20°C à 25°C).

La solution reconstituée doit donner une solution limpide, incolore ou 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 préparation et la reconstitution :

1. Vérifier que les flacons de poudre lyophilisée et de diluant sont à température ambiante (20°C à 25°C). Cette température doit être maintenue lors de la reconstitution. Si la poudre d'octaplex® et l'eau pour injection ne sont pas à température ambiante, laisser les flacons fermés atteindre la température ambiante. 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, ou ne chauffe pas au-delà de 30°C.

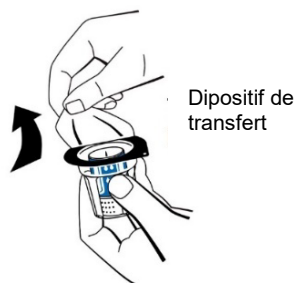


Figure 1

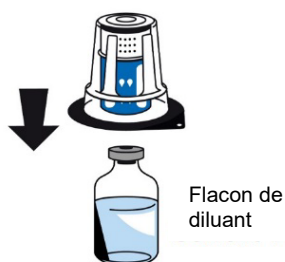


Figure 2

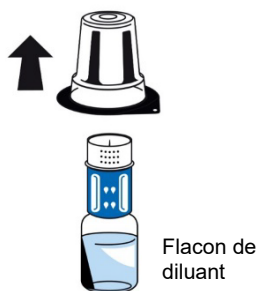


Figure 3

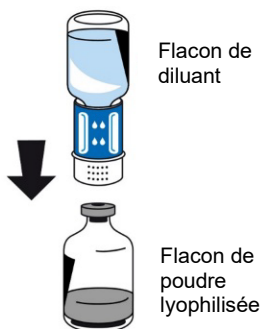


Figure 4

2. Retirer l'opercule des flacons de poudre lyophilisée et de diluant et désinfecter le bouchon en caoutchouc à l'aide d'un coton imbibé d'alcool et laisser sécher.
3. Ouvrir l'emballage du dispositif de transfert en retirant le couvercle (*Figure 1*). Pour maintenir la stérilité, ne pas retirer le dispositif de transfert de l'emballage coque et ne pas toucher la pointe.
4. Placer le flacon de diluant sur une surface propre et plane et le tenir fermement. Sans retirer l'emballage coque, placer la partie bleue du dispositif de transfert sur le dessus du flacon de diluant et, d'un mouvement rapide, appuyer fermement jusqu'à ce qu'elle s'enclenche (*Figure 2*). Ne pas effectuer de rotation lors de la fixation.
5. Tout en maintenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l'emballage coque du dispositif de transfert en tirant vers le haut. Attention à bien laisser le dispositif de transfert fermement fixé au flacon de diluant (*Figure 3*).
6. Placer le flacon de poudre lyophilisée sur une surface propre et plane et le tenir fermement. Prendre le flacon de diluant avec le dispositif de transfert fixé et le retourner. Placer la partie blanche du connecteur du dispositif de transfert sur le dessus du flacon de poudre et, d'un mouvement rapide, appuyer fermement jusqu'à ce qu'il s'enclenche (*Figure 4*). Ne pas effectuer de rotation lors de la fixation. Le diluant s'écoulera automatiquement dans le flacon de poudre.

Remarque:

Le dispositif de transfert doit d'abord être attaché au flacon de diluant, puis au flacon de poudre lyophilisée. Sinon, il y aura une perte de vide et le diluant ne se transférera pas. Si le diluant n'est pas totalement transféré vers la poudre lyophilisée au cours de ce processus, contacter votre banque du sang.

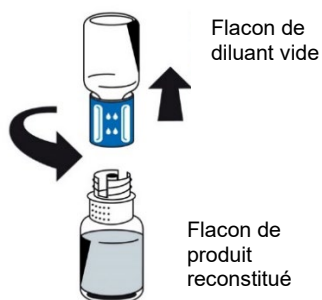


Figure 5

7. Les deux flacons toujours attachés, faire tourner le flacon de produit doucement pour s'assurer que le produit est complètement dissout. Pour éviter la formation de mousse, ne pas secouer le flacon. octaplex® se dissout rapidement à température ambiante (20°C à 25°C) et donne une solution incolore à légèrement bleutée. Dévisser le dispositif de transfert en deux parties dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (*Figure 5*). Ne pas toucher le connecteur Luer Lock.

8. Éliminer le flacon de diluant vide avec la partie bleue du dispositif de transfert.

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 entre +2°C et +25°C, à la condition que la stérilité du produit entreposé soit maintenue.

Si un même patient doit recevoir plus d'un flacon, il est possible de grouper les contenus de plusieurs flacons pour autant que la stérilité soit maintenue. Le dispositif de transfert est réservé à un usage unique. Utiliser un dispositif de transfert inutilisé différent pour la reconstitution de chaque flacon de produit. Utiliser toujours le dispositif de transfert fourni dans l'emballage du produit pour une reconstitution optimale.

4.4 Administration

Instructions pour l'injection :

octaplex® doit être utilisé par voie intraveineuse après reconstitution uniquement.

Ne pas mélanger avec d'autres produits médicinaux. Administrer octaplex® via une ligne de perfusion séparée. La ligne de perfusion peut être rincée avec une solution saline normale ou une solution de dextrose à 5% avant et après l'administration d'octaplex®.

Instructions pour la perfusion :

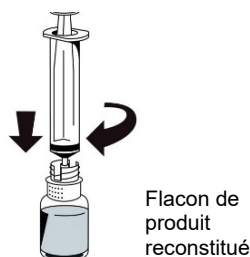


Figure 6

1. Attacher une seringue au raccord de sortie Luer Lock sur la partie blanche du dispositif de sortie (*Figure 6*).

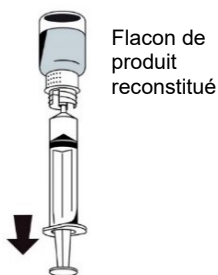


Figure 7

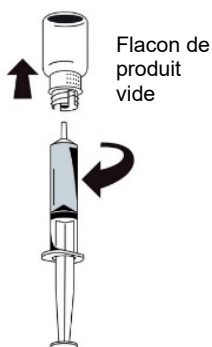


Figure 8

2. Retourner le flacon et aspirer la solution dans la seringue (Figure 7).

3. Une fois la solution transférée, tenir fermement le cylindre de la seringue (en maintenant le piston de la seringue orienté vers le bas) et détacher le dispositif de transfert de la seringue (Figure 8).

4. Éliminer la partie blanche du dispositif de transfert avec le flacon vide.

5. Attacher un ensemble d'administration adéquat à l'adaptateur Luer de la seringue

6. Désinfecter le site d'injection choisi de manière appropriée.

7. 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®. Il ne doit pas y avoir de sang qui entre dans la seringue, car il y a un risque de formation de caillots de fibrine.

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

Incompatibilités :

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

Conservation

La durée de conservation d'octaplex® est de 3 ans. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée pouvant aller jusqu'à 8 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement sauf si la méthode d'ouverture/de reconstitution exclut tout risque de contamination microbienne. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Précautions particulières pour l'entreposage

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Veuillez consulter [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#).

4.5 Dose oubliée

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

5 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, dans le cas d'une surdose, le risque de complications thromboemboliques ou de CID est accru.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non-médicinaux
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)
	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.	
--	--	--

De petites quantités de réactifs solvants/détergents (S/D) TNBP (≤ 5 µg/mL) et de polysorbate 80 (≤ 50 µg/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.

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 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pour la liste des excipients (ingrédients non médicaux), veuillez consulter le Tableau 3 ci-dessus.

Nature et contenu de l'ensemble :

Poudre et diluant pour la solution d'injection.

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).
- Dispositif 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).

- Dispositif de transfert Mix2Vial™ avec filtre intégré.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3.

Ce produit est préparé à partir de grands bassins de plasma humain. Ainsi, il est possible qu'il contienne des agents causatifs de maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

Généralités

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. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation d'octaplex® dans la population pédiatrique.

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.

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'érythroïèse 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 ; et
- Étape C : Nanofiltration.

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

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. 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 se prononcer définitivement sur le développement d'inhibiteurs chez les patients précédemment traités. On ne dispose pas de données sur la survenue d'inhibiteurs chez les patients précédemment non traités.

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.

Troubles vasculaires : Il existe un risque d'épisodes thromboemboliques à la suite de l'administration d'un complexe prothrombique humain.

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.

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.

Cardiovasculaire

Événements thromboemboliques

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.

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 et 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 détecter 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.

Hématologie

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.

Surveillance et tests de 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).

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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.

7.1.2 Allaitement

Voir la section Femmes enceintes ci-dessus.

7.1.3 Enfants

Il n'existe actuellement aucune donnée à ce sujet ; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Dans les essais cliniques, 51 des 90 patients traités par octaplex® étaient âgés de plus de 65 ans, et 20 avaient plus de 75 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les séroconversions pour le parvovirus B19 sont l'effet indésirable le plus fréquemment observé, avec une incidence de 3,3 % (3/90) dans les essais cliniques.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Trois essais cliniques ont été menés sur octaplex® (LEX-210, LEX-202 et LEX-203). Voir rubriques 10.3 et 14.1 pour le détail concernant les essais cliniques. 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.

Tableau 4 Effets indésirables survenus dans les essais cliniques

Classe primaire par système et organe de MEDDRA	Effet indésirable	Gravité/ cause	Nombre d'épisodes	Nombre d'épisodes/ nombre de patients traités par octaplex (%)
Troubles du système nerveux	Céphalées	Peu graves/ possibles	2	2/90 (2,2%)
Troubles vasculaires	Hypertension	Peu graves/ possibles	1	1/90 (1,1%)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Brûlure au point d'injection	Peu graves/ possibles	1	1/90 (1,1%)
Recherches	Fonction hépatique anormale	Peu graves/ possibles	1	1/90 (1,1%)
	Sérologie positive pour le parvovirus B19	Peu graves/ possibles	3	3/90 (3,3%)

Dans l'essai LEX-201, aucune séroconversion virale n'a été observée chez les dix patients évalués pour les marqueurs viraux. Les marqueurs viraux ont été mesurés à l'entrée dans l'essai, après 3 mois et après 6 mois ainsi que 6 à 12 semaines après la dernière administration d'octaplex®.

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®.

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.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction médicamenteuse avec le comportement n'est connue.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode 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. 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.

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.

10.2 Pharmacodynamie

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. 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.

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.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 Résumé des données démographiques des patients participant aux essais cliniques sur le déficit congénital en facteurs de coagulation du complexe prothrombique

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

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. 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 6 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.

Tableau 7 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).

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.

Absorption, distribution, métabolisme et élimination

octaplex® est administré par voie intraveineuse et donc immédiatement libéré dans l'organisme.

Les facteurs de coagulation contenus dans octaplex® sont le plus probablement éliminés par le système réticulo-endothélial du foie pour être ensuite dégradés en acides aminés individuels par les processus intracellulaires normaux de l'hydrolyse protéolytique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver le produit à une température comprise entre 2°C et 25°C. Ne pas congeler.

Conserver à l'abri de la lumière.

Les flacons non ouverts ont une 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.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

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 : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ - 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, 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 3. octaplex® est préparé par purification chromatographique de plasma dépourvu de cryoprotéines. Le procédé de fabrication comprend deux étapes d'inactivation de virus et une étape d'élimination de virus spécifiques (voir [13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES](#)). 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 virale

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 [13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES](#));
- 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).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique

Tableau 8 Résumé des données démographiques des essais cliniques

Étude n°	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (étendue)	Sexe
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

L'efficacité et la sécurité d'octaplex® ont été évaluées au cours de deux études multicentriques (LEX-202 et LEX-203). Au total, 80 patients sous traitement anticoagulant souffrant de

saignements majeurs ou ayant dû subir une intervention chirurgicale d'urgence y ont participé. Les études étaient conçues pour être menées en ouvert et sans groupe témoin.

Efficacité

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.

14.4 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.

Tous les patients de l'étude LEX-201, à l'exception des patients n° 05 (pas de résultats après injection) et n° 08 (seul le résultat du suivi à 3 mois est disponible), ont été testés pour l'activité des inhibiteurs avec un test de Bethesda à l'entrée dans l'essai ainsi qu'à 3 et à 6 mois. Les patients étaient tous négatifs pour ces marqueurs à chacune de ces échéances.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

une étude de tolérance réalisée chez le lapin (blanc de Nouvelle-Zélande), octaplex® a démontré une excellente tolérance en perfusion intraveineuse, la voie d'administration prévue pour l'utilisation en clinique. Les expériences chez le lapin (blanc de Nouvelle-Zélande) n'ont pas mis en évidence d'effets thrombogènes d'octaplex®.

Les excipients sont l'héparine porcine et le citrate sodique (Ph. Eur/ USP). Si l'on tient compte de la faible concentration de ces excipients, on ne s'attend pas à ce qu'ils provoquent des effets indésirables à la suite d'une perfusion 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.

Sur la base des résultats des études de toxicité menées chez l'animal après une administration intraveineuse unique et répétée, une fenêtre thérapeutique (rapport) d'au moins 290 peut être calculée pour l'homme. Des études chez des rats et des lapins ont révélé l'absence d'effet tératogène du TNBP.

En résumé, d'un point de vue toxicologique, aucune restriction ne s'oppose à une utilisation sûre d'octaplex®.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

octaplex®

Complexe Prothrombique Humain

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre octaplex® et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de octaplex®.

Mises en garde et précautions importantes

Lors d'un traitement par un antagoniste de la vitamine K (AVK), votre état pathologique sous-jacent vous prédispose aux événements thromboemboliques, en particulier si vous avez des antécédents d'événements thromboemboliques. Votre médecin devra évaluer soigneusement la nécessité de reprendre un traitement anticoagulant dès lors que le risque d'événements thromboemboliques l'emporte sur le risque d'hémorragie aiguë (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire).

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)

Pour quoi octaplex® est-il utilisé?

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.

Comment octaplex® agit-il?

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.

Quels sont les ingrédients dans octaplex®?

Ingrédients médicinaux : Facteurs de coagulation humains II, VII, IX et X, et protéines C et S.
Ingrédients non médicinaux : Héparine, citrate de sodium, diluant (eau pour injections)

octaplex® est disponible sous les formes posologiques suivantes:

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 dispositif de transfert avec filtre intégré.

Ne prenez pas octaplex® si:

- vous êtes allergique au médicament ou à l'un des composants contenus dans ce produit (mentionnés dans la rubrique 6).
- vous êtes allergique à l'héparine ou si l'héparine a déjà provoqué une réduction du taux de plaquettes dans votre sang.
- vous avez un déficit en IgA avec présence connue d'anticorps dirigés contre les IgA.
- vous avez eu récemment une crise cardiaque ou vous présentez un risque élevé de survenue de caillots sanguins, ou si vous êtes atteint(e) d'une coronaropathie ou d'une maladie hépatique chronique.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre octaplex®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- 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 ; ou
- Vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des ingrédients non médicinaux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec octaplex®:

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses connues avec octaplex®.

Comment prendre octaplex®:

octaplex® doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié. Le professionnel de la santé préparera octaplex® en vue de son administration par voie intraveineuse.

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

Surdosage :

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

En cas 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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à octaplex®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez octaplex®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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.

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.

Il existe un risque de formation de caillots sanguins dans les vaisseaux.

Une augmentation de la température corporelle a été observée.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnée d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
- ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

Conserver à une température entre 2°C et 25°C, à l'abri de la lumière. Ne congelez 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.

Pour en savoir davantage au sujet de octaplex®:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.octapharma.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-438-0488.

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

Dernière révision < 2024, 11, 21>