

Produit

Octaplex, 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Société pharmaceutique

(OCTAPHARMA)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Octaplex 500 UI poudre et solvant pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Octaplex est présenté comme une poudre et solvant pour solution pour perfusion et contient les quantités suivantes en complexe humain prothrombique:

Nom du constituant	Octaplex Quantité par flacon (UI)	Octaplex Quantité après reconstitution avec 20 ml d'eau pour préparations injectables (UI/ml)
<i>Principes actifs</i>		
Facteur II de coagulation humain	280 - 760	14 - 38
Facteur VII de coagulation humain	180 - 480	9 - 24
Facteur IX de coagulation humain	500	25
Facteur X de coagulation humain	360 - 600	18 - 30
<i>Autres principes actifs</i>		
Protéine C	260 - 620	13 - 31
Protéine S	240 - 640	12 - 32

Un flacon contient 260 – 820 mg de protéines totales. L'activité spécifique du produit est $\geq 0,6$ UI/mg protéines, exprimée comme facteur IX d'activité.

Excipients connus pour avoir une action ou effet spécifique : sodium (75 – 125 mg par flacon), héparine (100 – 250 UI par flacon, correspondant à 0,2 – 0,5 UI/UI FIX).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique: "Liste des excipients".

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

La poudre est de couleur blanc-bleuté.

Le solvant est un liquide clair et transparent.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques en cas de déficit acquis en facteurs de coagulation de complexe prothrombique de plasma humain, notamment induits par les anti-vitamines K, ou dans le cas d'un surdosage des anti-vitamines K, quand une correction urgente du déficit est requise.

- Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques en cas de déficit congénital de l'un des facteurs de coagulation de la vitamine K dépendants II et X et quand aucun facteur de coagulation spécifique et purifié n'est disponible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif. Le traitement doit être initié par un médecin spécialiste des troubles de la coagulation.

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteurs de coagulation, de la

localisation et de l'intensité de l'accident hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

La dose et la fréquence des injections doivent toujours être calculées suivant chaque cas individuel.

La fréquence des injections doit être adaptée aux différentes demi-vies circulantes des facteurs de coagulation en complexe prothrombique (Voir aussi au "Propriétés pharmacocinétiques"). La posologie individuellement requise est déterminée régulièrement en fonction du taux plasmatique des facteurs de coagulation ou sur base d'un test global évaluant le taux de complexe prothrombique de plasma humain (temps de prothrombine, INR), et du suivi continu de l'état clinique du patient.

Dans le cas d'opérations chirurgicales importantes, un suivi du traitement de substitution au moyen des analyses de coagulation est primordial (analyses spécifiques de coagulation et/ou tests globaux d'évaluation de complexe prothrombique).

Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques induits par les anti-vitamines K:

La posologie dépend du niveau d'INR initial avant administration et du niveau d'INR à atteindre.

Sont reprises dans le tableau suivant, les doses approximatives (ml/kg poids corporel de solution reconstituée) requises pour la normalisation du niveau d'INR ($\leq 1,2$ endéans l'heure) pour les différents niveaux initiaux d'INR (International Normalized Ratio).

INR initial (International Normalized Ratio)	2 – 2,5	2,5 - 3	3 – 3,5	> 3,5
Dose approximative * (ml Octaplex/kg de poids corporel)	0,9 – 1,3	1,3 – 1,6	1,6 – 1,9	> 1,9

*Chaque dose injectée ne peut dépasser 3000 UI (120 ml d'Octaplex).

La correction des troubles de la hémostasie induites par les anti-vitamines K persiste approximativement 6-8 heures. De toute façon, les effets de la vitamine K, administrée simultanément, sont normalement atteints dans les 4-6 heures. En conséquence l'administration répétée du complexe prothrombique de plasma humain n'est normalement pas nécessaire quand vitamine K a été administrée.

Toutes ces recommandations étant empiriques, le recouvrement et la durée des effets pouvant varier, une surveillance de l'INR pendant le traitement est obligatoire.

Traitement des saignements et prophylaxie péri-opératoire en cas de déficit congénital de l'un des facteurs de la vitamine K dépendants II et X, dans le cas où aucun produit de coagulation spécifique n'est disponible :

Le calcul de la dose de charge nécessaire repose sur les notions empiriques suivantes:

approximativement 1 UI de facteur II ou de facteur X par kg de poids corporel élève respectivement l'activité des facteurs plasmatiques II ou X de 0,02 et de 0,017 UI/ml .

La dose administrée d'un facteur spécifique est exprimée en Unités Internationales (UI), qui sont mises en relation avec l'étalon actuel de l'OMS pour chaque facteur. L'activité plasmatique d'un facteur spécifique de coagulation est exprimée soit en pourcentage (relative au plasma humain normal) soit en Unités Internationales (relative à l'étalon international pour ce facteur).

Une Unité Internationale (UI) de l'activité d'un facteur de coagulation correspond à la quantité de ce facteur contenue dans un ml de plasma humain normal.

Par exemple, le calcul de la dose requise de facteur X repose sur les notions empiriques qu'1 Unité Internationale (IU) de facteur X par kg de poids corporel élève l'activité du facteur plasmatique X de 0,017 UI/ml. La posologie requise est déterminée en utilisant la formule suivante :

Unités requises = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée en Facteur X (UI/ml) x 59

où 59 (ml/kg) est la valeur estimée de recouvrement.

Formule pour la détermination de la posologie requise pour le facteur II:

Unités requises = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée en Facteur II (UI/ml) x 50

Si le recouvrement individuel est connu, cette valeur sera utilisée pour le calcul

Mode d'administration

Dissoudre le produit tel que décrit dans la rubrique: "Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination".

Octaplex doit être administré par voie intraveineuse, de manière aseptique, avec une vitesse initiale de 1 ml/min, puis de 2 à 3 ml/min.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Antécédents connus ou historiques de réaction allergique à l'héparine ou de thrombocytopénie induite par l'héparine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

L'avis d'un spécialiste des troubles de la coagulation doit être demandé.

Chez les patients présentant un déficit acquis des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (induit par les anti-vitamines K par exemple), Octaplex doit être administré uniquement pour corriger rapidement les taux du complexe prothrombique de plasma humain, comme en cas d'hémorragie majeure ou d'urgence chirurgicale. Dans les autres cas, l'administration de vitamine K, et/ou la diminution de la posologie des anti-vitamines K est généralement suffisante.

Les patients traités aux anti-vitamines K peuvent présenter un état d'hypercoagulabilité sous-jacente qui sera potentialisée par l'administration du complexe prothrombique de plasma humain.

En cas de déficit héréditaire de l'un des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K, un concentré de facteurs de coagulation spécifique et purifié devra être utilisé quand ils est disponible.

La perfusion sera arrêtée immédiatement en cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques. En cas de choc, un traitement standard de l'état de choc devra être instauré.

Les mesures standard permettant de prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infections sur les différents dons et mélanges de plasma et la mise en place d'étapes d'inactivation/élimination virales efficaces. Cependant, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus de nature inconnue ou émergente et à d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces contre les virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC. Elles restent cependant limitées vis-à-vis de virus non enveloppés comme le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez la femme enceinte (avec infection du fœtus) ou les patients immunodéficients ou atteints d'une augmentation de l'érythroïèse (par ex. anémie hémolytique).

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom du produit et son numéro de lot lors de chaque administration afin de conserver une traçabilité entre le patient et le lot du produit.

Il est recommandé que les patients traités régulièrement ou de façon répétitive par du concentré de complexe prothrombique de plasma humain soient correctement vaccinés contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Le risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée existe lorsque des patients atteints de troubles de la coagulation acquis ou congénitaux sont traités par du complexe prothrombique de plasma humain, particulièrement en cas d'administrations répétées. Les patients qui reçoivent le complexe prothrombique de plasma humain doivent être étroitement surveillés pour détecter tous les signes ou symptômes évocateurs d'une thrombose ou d'une coagulation intravasculaire disséminée. En raison de ce risque de complications thromboemboliques, une surveillance approfondie doit être portée aux patients présentant des antécédents de maladie coronarienne, en cas de maladie hépatique, en période péri- ou post-opératoire, chez les nouveau-nés ou en cas de risque accru de manifestations thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée. Dans chacune de ces situations, le bénéfice potentiel du traitement doit être évalué par rapport aux risques de complications.

Aucune donnée relative à l'utilisation d'Octaplex dans le cadre des hémorragies périnatales liées à un déficit de la vitamine K aux nouveau-nés n'est disponible.

Octaplex contient 75 – 125 mg de sodium par flacon. A prendre en considération chez les patients suivant un régime pauvre en sel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les concentrés de complexe prothrombique de plasma humain neutralisent les effets du traitement induit par les anti-vitamines K, mais aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue.

Interférence avec les tests biologiques:

L'héparine contenue dans le produit doit être prise en compte lorsque des tests de coagulation sensibles à l'héparine sont réalisés chez les patients recevant de hautes doses de complexe prothrombique de plasma humain.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi du complexe prothrombique de plasma humain chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement n'a pas été démontrée.

Les études chez l'animal ne permettent pas d'établir la sécurité d'emploi pendant la grossesse, le développement embry-

foetal, l'accouchement ou le développement post natal. Par conséquent, le complexe prothrombique de plasma humain ne doit être administré qu'en cas d'indication absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Aucune étude concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été faite.

4.8 Effets indésirables

Affections du système immunitaire:

- Dans de rares cas ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), le traitement de substitution peut conduire à la formation d'anticorps circulants dirigés contre un ou plusieurs facteurs du complexe prothrombique de plasma humain. L'apparition de ces inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante.
- Des réactions allergiques ou de type anaphylactique ainsi que des hyperthermies n'ont pas été observées au cours des études cliniques menées avec Octaplex mais peuvent survenir rarement ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

- Des hyperthermies n'ont pas été observées mais peuvent survenir rarement ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$).

Affections vasculaires :

- Il y a un risque de complications thromboemboliques après administration de complexe prothrombique de plasma humain (voir section: "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

Affections du système nerveux :

- Des maux de tête ont été observés dans de rares cas ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$).

Investigations :

- Une élévation transitoire des transaminases hépatiques a été observée dans de rares cas ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$).

Autres:

Octaplex contient de l'héparine. Dans de rares cas, une thrombocytopénie de type II liée à la présence d'héparine dans la préparation peut survenir. Elle conduit à une diminution soudaine de la numération des plaquettes inférieure à 100 000/ μ l ou à 50 % de la numération initiale. Cette thrombocytopénie peut survenir jusqu'à 6 à 14 jours après le début du traitement chez les patients sans antécédents d'hypersensibilité à l'héparine et quelques heures après le traitement chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'héparine.

Le traitement avec Octaplex doit être interrompu immédiatement chez les patients présentant cette réaction allergique. Ces patients devront éviter d'utiliser des médicaments contenant de l'héparine à l'avenir.

Pour toute information sur la sécurité virale, voir la section: "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi".

4.9 Surdosage

L'emploi de hautes doses du complexe prothrombique de plasma humain a été associé à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire. Par conséquent, en cas de surdosage, le risque de développement de complications thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée est accru.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteurs de coagulation du sang IX, II, VII et X en association. Code ATC : B02BD01.

Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X synthétisés dans le foie par la vitamine K constituent le complexe prothrombique de plasma humain.

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 X et IX, entraînant la formation des facteurs IXa et Xa. La prothrombine (facteur II) est ensuite activée et transformée en thrombine. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène est converti en fibrine et aboutit à la formation du caillot. La formation de thrombine est aussi essentielle à la fonction plaquettaire dans l'hémostase primaire.

Un déficit sévère et isolé en facteur VII se traduit par une baisse de la formation de thrombine et une tendance aux hémorragies. Il s'ensuit un déficit de formation de la fibrine et une diminution de l'hémostase primaire. Un déficit isolé en

facteur IX entraîne une hémophilie B. Les déficits isolés en facteur II ou X sont très rares mais dans les cas graves ils provoquent une propension aux hémorragies similaire à celles observées chez les hémophiles.

Les déficits acquis des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K surviennent à l'occasion de traitements par les anti-vitamines K. Quand le déficit devient sévère, une forte tendance hémorragique se développe. Elle se caractérise par des saignements rétro péritonéaux ou cérébraux plutôt que musculaires ou articulaires.

Une insuffisance hépatique sévère peut également provoquer une baisse sensible du taux des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K et une tendance hémorragique marquée. Dans ce cas, le tableau clinique est souvent complexe dû à une coagulation intravasculaire « low grade » continue et concomitante, une thrombocytopénie, un déficit en inhibiteurs de la coagulation et une fibrinolyse perturbée.

L'administration du complexe prothrombique de plasma humain augmente les taux plasmatiques des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K et permet de corriger temporairement les troubles de la coagulation liées au défaut d'un ou plusieurs de ces facteurs.

Propriétés pharmacocinétiques

Les demi-vies plasmatiques sont comprises entre :

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

Octaplex s'administre par voie intraveineuse et sa biodisponibilité dans l'organisme est immédiate.

Données de sécurité préclinique

A l'exception des données présentées dans les autres sections du RCP, il n'existe aucune donnée de sécurité préclinique pertinente pour la sécurité clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Héparine : 0,2 – 0,5 UI/UI FIX

Citrate trisodique dihydraté

Solvant :

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits ou médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Utiliser immédiatement après reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte d'Octaplex contient :

- Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyle) et d'un opercule détachable (aluminium)
- 20 ml d'eau pour préparations injectables en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyle) et d'un opercule détachable (aluminium)
- 1 set de transfert (1 aiguille de transfert et 1 aiguille filtre).

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Les instructions qui suivent doivent être scrupuleusement suivies !

La reconstitution ainsi que l'injection doivent se faire en préservant l'asepsie !

Le produit se reconstitue rapidement et à température ambiante. La solution reconstituée est limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou présentant un dépôt.

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

Tout produit non utilisé ou déchets d'utilisation doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

Reconstitution de la solution

1. Si nécessaire, laisser les flacons de poudre et de solvant (eau pour préparations injectables) atteindre la température ambiante. Maintenir la température pendant la reconstitution.
En cas d'utilisation d'un bain-marie, l'eau du bain ne doit pas entrer en contact avec les bouchons en caoutchouc ou les opercules des flacons. La température du bain-marie ne doit pas dépasser 37 °C.
2. Retirer les opercules du flacon de poudre et du flacon de solvant. Aseptiser la surface des bouchons à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
3. Dénuder l'extrémité courte de l'aiguille de transfert en veillant à ne pas toucher la pointe exposée de l'aiguille.
Perforer ensuite le centre du bouchon du flacon de solvant en tenant l'aiguille à la verticale.
Pour transférer complètement le solvant, l'aiguille doit être introduite dans le bouchon de sorte qu'elle pénètre dans le bouchon et soit visible dans le flacon.
4. Dénuder l'extrémité longue de l'aiguille de transfert en veillant à ne pas toucher la pointe exposée de l'aiguille.
Retourner le flacon de solvant au-dessus du flacon de poudre et perforer rapidement le centre du bouchon du flacon de poudre. Le vide à l'intérieur du flacon de poudre aspire l'eau.
5. Séparer les deux flacons en retirant du flacon de poudre l'aiguille de transfert avec le flacon de solvant vidé; agiter doucement par mouvements de rotation le flacon de poudre jusqu'à dissolution complète de la poudre. Octaplex se dissout rapidement à température ambiante pour donner une solution incolore à légèrement bleutée.

Ne pas utiliser si la poudre est incomplètement dissoute ou si un agrégat s'est formé.

Instructions pour la perfusion

Par précaution, il convient de prendre le pouls du patient avant et pendant la perfusion. En cas d'augmentation nette du pouls, la vitesse de perfusion sera réduite, voire l'injection interrompue.

1. Après avoir reconstitué la solution comme indiqué ci-dessus, dénuder l'aiguille filtre et perforer le bouchon du flacon reconstitué.
 2. Retirer l'opercule de l'aiguille filtre et y fixer une seringue de 20ml.
 3. Retourner le flacon avec la seringue fixée et aspirer la solution dans la seringue.
 4. Aseptiser le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool.
 5. Retirer de la seringue l'aiguille filtre afin d'y fixer l'aiguille d'injection. Injecter lentement par voie intraveineuse avec un débit initial de 1ml par minute puis sans dépasser 2 à 3 ml par minute.
- L'aiguille filtre est à usage unique. Toujours utiliser une aiguille filtre pour aspirer la préparation dans la seringue. Du sang ne doit pas refluer dans la seringue en raison du risque de formation de caillots de fibrine.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

OCTAPHARMA BENELUX S.A./N.V.
Rue de Stalle 63
B-1180 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE305401

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

- A. Date de première autorisation : 26/11/2007
- B. Date de renouvellement de l'autorisation : 27/07/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

- A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : 06/2010.
- B. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 08/2011.

STATUT LEGAL DE DELIVRANCE

Sur prescription médicale.

CLASSIFICATION ATC5

Classe	Description
B02BD01	SANG ET SYSTEME HEMATOPOIETIQUE
	ANTIHEMORRHAGIQUES
	VITAMINE K ET AUTRES HEMOSTATIQUES
	FACTEURS DE COAGULATION
	FACTEURS DE COAGULATION IX, II, VII AND X EN ASSOCIATION

PRIX

Nom	Conditionnement	CNK	Prix	Rb	Type
OCTAPLEX	1 SOL.INJ 500IU	2551-224	Hôpital	Ahf	Original