

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

HUMATE-P®

Complexe du facteur antihémophilique / facteur de von Willebrand (humain)

250 UI de FVIII / 600 UI de FvW, reconstitué avec 5 ml de diluant

500 UI de FVIII / 1200 UI de FvW, reconstitué avec 10 ml de diluant

1000 UI de FVIII / 2400 UI de FvW, reconstitué avec 15 ml de diluant

pour perfusion intraveineuse

Facteur de coagulation

ATC Code de classification : B02BD06

CSL Behring Canada, Inc.
55 rue Metcalfe, bureau 350
Ottawa (Ontario)
K1P 6L5
www.cslbehring.ca

Date d'approbation initiale :
2004, DEC, 06

Date de révision :
2025, JUIN, 03

Numéro de contrôle de la présentation : 293641

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Nouveau modèle, changements administratifs

2025-AVRIL

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
TABLEAU DES MATIÈRES	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.....	5
4.3 Reconstitution.....	10
4.4 Administration.....	12
4.5 Dose oubliée.....	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
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
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants	20
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.3	Interactions médicament-comportement.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament	21
9.5	Interactions médicament-aliment	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	21
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1	Mode d'action	21
10.2	Pharmacodynamie.....	22
10.3	Pharmacocinétique.....	22
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	23
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	23
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		24
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	24
14	ESSAIS CLINIQUES	26
14.1	Essais cliniques par indication.....	26
	Innocuité de Humate-P® lors du contrôle des saignements chez les patients atteints de la MvW	26
	Sécurité et innocuité de Humate-P® chez les patients atteints de la MvW devant subir une intervention chirurgicale	29
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	32
14.3	Immunogénicité.....	32
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Humate-P® (complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand (humain)) est indiqué :

- chez les adultes, en traitement et en prévention des saignements associés à l'hémophilie A (hémophilie classique);
- chez les adultes et les enfants (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, à la sous-rubrique Enfants), en traitement des épisodes hémorragiques spontanés ou post-traumatiques associés aux cas graves de la maladie de von Willebrand ainsi que dans les cas bénins et modérés de la maladie von Willebrand, lorsque l'utilisation de la desmopressine est, ou semble, inappropriée et
- afin de prévenir les saignements excessifs (c.a.d. des saignements qui excèdent les pertes sanguines anticipées pour une situation donnée), chez les enfants et les adultes atteints de la maladie von Willebrand, pendant ou après une intervention chirurgicale.

1.1 Enfants

Enfants (1 mois à 16 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Humate-P® dans la population pédiatrique ont été démontrées dans les indications suivantes. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, à la sous-rubrique Enfants).

- En traitement des épisodes hémorragiques spontanés ou post-traumatiques associés aux cas graves de la maladie de von Willebrand ainsi que dans les cas bénins et modérés de la maladie von Willebrand, lorsque l'utilisation de la desmopressine est, ou semble, inappropriée et
- afin de prévenir les saignements excessifs (c.a.d. des saignements qui excèdent les pertes sanguines anticipées pour une situation donnée) pendant ou après une intervention chirurgicale chez les patients atteints de la maladie von Willebrand.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Les études cliniques de Humate-P® n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

Humate-P® est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des accidents thromboemboliques graves ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand recevant un traitement de substitution du facteur de coagulation (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-rubrique Cardiovasculaire ci-dessous).
- Peut potentiellement contenir des agents infectieux. Le professionnel de la santé doit discuter des risques et des avantages de ce produit avec le patient, avant de le prescrire ou de l'administrer au patient (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-rubrique Généralités ci-dessous).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le professionnel de la santé devrait envisager sérieusement la vaccination contre les hépatites A et B chez les personnes recevant des dérivés du plasma. Le professionnel de la santé traitant devrait peser attentivement le pour et le contre de la vaccination et en discuter avec son patient.
- Chez les patients pédiatriques, la posologie doit être basée sur le poids corporel (kg) conformément aux recommandations de dosage et d'administration pour les adultes.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Traitement de l'hémophilie A

Chaque flacon de Humate-P® contient une quantité de facteur VIII nécessaire au traitement de l'hémophilie A correspondant à l'activité en facteur VIII, exprimée en unité internationale (UI de FVIII), inscrite sur l'étiquette. Il est important de calculer la dose en utilisant le nombre d'UI d'activité de coagulation (FVIII:C) spécifié.

En règle générale, 1 UI d'activité en facteur VIII par kg de poids corporel fera augmenter le taux de facteur VIII circulant d'environ 2 UI de FVIII/dl. L'efficacité du traitement doit être évaluée en se basant sur les effets cliniques de ce dernier, ainsi, il est possible que la posologie varie d'un patient à l'autre. Bien que la posologie doive être adaptée aux besoins du patient (poids corporel, gravité de l'hémorragie, présence d'inhibiteurs), des recommandations posologiques générales pour l'adulte sont présentées ci-après.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour le traitement de l'hémophilie A

Accident hémorragique	Posologie (UI de FVIII/kg de poids corporel)
Hémorragie mineure : <ul style="list-style-type: none"> • Début de saignement articulaire ou musculaire • Épistaxis grave 	Dose de charge de 15 UI de FVIII/kg pour l'obtention d'un taux plasmatique de FVIII:C correspondant à environ 30 % de la normale; une perfusion peut suffire. Au besoin, on peut administrer la moitié de la dose de charge 1 ou 2 fois par jour, pendant 1 jour ou 2.
Hémorragie modérée : <ul style="list-style-type: none"> • Saignement articulaire ou musculaire avancé • Hématome au cou, à la langue ou au pharynx (sans obstruction des voies respiratoires) • Extraction dentaire • Douleur abdominale intense 	Dose de charge de 25 UI de FVIII/kg pour l'obtention d'un taux plasmatique de FVIII:C correspondant à environ 50 % de la normale, suivie de 15 UI de FVIII/kg toutes les 8 à 12 heures pendant 1 jour ou 2 en vue du maintien du taux plasmatique de FVIII:C à 30 % de la normale, puis cette même dose 1 ou 2 fois par jour pendant un maximum de 7 jours, au total, ou jusqu'à une cicatrisation adéquate.
Hémorragie menaçant le pronostic vital : <ul style="list-style-type: none"> • Intervention chirurgicale majeure • Saignement gastro-intestinal • Hématome au cou, à la langue ou au pharynx susceptible d'obstruer les voies respiratoires • Saignement intracrânien, intra-abdominal ou intrathoracique • Fractures 	Dose initiale de 40 à 50 UI de FVIII/kg, suivie de 20 à 25 UI de FVIII/kg toutes les 8 heures pour le maintien d'un taux plasmatique de FVIII:C correspondant à 80-100 % de la normale pendant 7 jours, puis cette même dose 1 ou 2 fois par jour, pendant 7 autres jours, en vue du maintien d'un taux de FVIII:C équivalent à 30-50 % de la normale.

Réf: Levine and Brettler DB (1991) Clinical aspects and therapy for hemophilia A. In: Hematology – Basic Principles and Practice.

Le professionnel de la santé doit toujours adapter la dose aux besoins du patient en tenant compte du risque d'altération d'une structure vitale et en mesurant fréquemment l'activité en facteur VIII dans le plasma du patient.

Traitement de la maladie de von Willebrand (MvW)

Chaque flacon de Humate-P® contient la quantité indiquée sur l'étiquette de l'activité du facteur von Willebrand:cofacteur de la ristocétine (FvW:CoFR) exprimée en unité internationale (UI FvW) nécessaire au traitement de de la MvW. Il est important de calculer la dose en utilisant le nombre d'UI de FvW spécifié.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'étendue et de la localisation du saignement. En règle générale, on administre de 40 à 80 UI de FvW par kg de poids corporel toutes les 8 à 12 heures. On poursuit ce traitement au besoin selon les résultats de l'examen régulier des manifestations cliniques et des valeurs de laboratoire pertinentes. Les taux d'activité de FvW:CoFR escomptés se fondent sur une hausse prévue, *in vivo*, de 2,0 UI de FvW/dl par UI de FvW/kg administré.

On peut s'attendre à ce que l'administration d'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel donne lieu à une élévation de 5 UI de FvW/dl du FvW circulant. Les directives posologiques applicables aux enfants et aux adultes sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Recommandations posologiques pour le traitement de la maladie de von Willebrand (MvW)

Type de MvW	Hémorragie	Posologie (UI de FvW/kg de poids corporel)
Type 1		
Bénigne, lorsque la desmopressine ne convient pas (activité en FvW:CoFR de départ généralement > 30 %)	Majeure (p. ex., épistaxis grave ou rebelle, saignement GI, traumatisme du SNC ou hémorragie traumatique)	De 40 à 50 UI de FvW/kg toutes les 8 à 12 heures pendant 3 jours en vue du maintien d'un taux minimal de FvW:CoFR > 50 %, puis de 40 à 50 UI de FvW/kg par jour pendant un maximum de 7 jours, au total.
Modérée ou grave (activité du FvW:CoFR de départ généralement < 30 %)	Mineure (p. ex., épistaxis, saignement buccal, ménorragie)	De 40 à 50 UI de FvW/kg (1 ou 2 doses)
	Majeure (p. ex., épistaxis grave ou rebelle, saignement GI, traumatisme du SNC, hémarthrose ou hémorragie traumatique)	De 40 à 60 UI de FvW/kg toutes les 8 à 12 heures pendant 3 jours en vue du maintien d'un taux minimal de FvW:CoFR > 50 %, puis de 40 à 60 UI de FvW/kg par jour pendant un maximum de 7 jours, au total. On doit assurer la surveillance et le maintien des taux de facteur VIII:C conformément aux directives visant l'hémophilie A (Tableau 1).
Types 2 (toutes les variantes) et 3		
	Mineure (voir les indications cliniques précédentes)	De 40 à 50 UI de FvW/kg (1 ou 2 doses)
	Majeure (voir les indications cliniques précédentes)	De 40 à 80 UI de FvW/kg toutes les 8 à 12 heures pendant 3 jours en vue du maintien d'un taux minimal de FvW:CoFR > 50 %, puis de 40 à 60 UI de FvW/kg par jour pendant un maximum de 7 jours, au total. On doit assurer la surveillance et le maintien des taux de facteur VIII:C conformément aux directives visant l'hémophilie A (Tableau 1).

Réf: Scott and Montgomery (1993) Therapy of von Willebrand disease. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 19:37.

Prévention des saignements excessifs pendant ou après une intervention chirurgicale chez les personnes atteintes de la maladie de von Willebrand

L'information qui suit est destinée à fournir des directives pour le calcul des doses de charge et de maintien de Humate-P® chez les patients subissant une intervention chirurgicale. Cependant, dans le cas d'une intervention chirurgicale d'urgence, on doit administrer une dose de charge de 50 à 60 UI de FvW/kg et, ensuite, surveiller de près les taux plasmatiques minimums du facteur de coagulation.

Lorsque possible, il est recommandé de mesurer le recouvrement graduel *in vivo* (RIV) et d'évaluer les niveaux plasmatiques initiaux d'activités du FvW:CoFR et du FVIII:C chez le patient avant toute chirurgie. Le RIV se mesure comme suit :

1. Mesurer le niveau plasmatique initial de l'activité du FvW:CoFR (UI de FvW).
2. Administrer par voie i.v. 60 UI de FvW par kg de poids corporel (temps 0).

- Mesurer le niveau plasmatique de l'activité du FvW:CoFR (UI de FvW) 30 minutes (temps +30 min) après l'administration de FvW de l'étape #2.

$$\text{RIV} = (\text{UI de FvW plasmatique}_{\text{temps} +30 \text{ min}} - \text{UI de FvW plasmatique}_{\text{initial}}) / 60 \text{ UI/kg}$$

Le calcul de la dose de charge nécessite 4 paramètres : le taux plasmatique visé de UI de FvW, le taux initial de FvW, le poids corporel du patient, en kg, et le RIV. Si ces paramètres ne sont pas disponibles (dans le cas d'une chirurgie d'urgence par exemple), une dose de charge standardisée peut être utilisée en supposant un RIV de 2,0 UI de FvW/dl par UI de FvW/kg administré. Le Tableau 3 présente des directives posologiques pour les patients adultes et pédiatriques.

Tableau 3 : Recommandations concernant la dose de charge de l'activité du FvW:CoFR et du FVIII:C afin de prévenir les saignements excessifs pendant ou après une intervention chirurgicale

Type de chirurgie	Taux plasmatique maximal ciblé de FvW:CoFR (UI de FvW/dl)	Taux plasmatique maximal ciblé de FVIII:C (UI de FVIII/dl)	Calcul de la dose de charge (à administrer 1 à 2 heures avant la chirurgie)
Majeure	100	80-100	$\Delta^* \text{ FvW:CoFR} \times \text{P.C. (kg)} / \text{RIV}^\# = \text{UI de FvW requise.}$ Si la valeur du RIV graduel n'est pas disponible (dans le cas d'une chirurgie d'urgence par exemple), on peut supposer un RIV de 2 UI/dl par UI/kg et calculer la dose de charge de la façon suivante : $(100 - \text{taux plasmatique de FvW initial}) \times \text{P.C. (en kg)} / 2,0.$
Mineure/orale [§]	50-60	40-50	$\Delta^* \text{ FvW:CoFR} \times \text{P.C. (kg)} / \text{RIV}^\# = \text{UI de FvW requise.}$

* Δ = Taux plasmatique maximal visé de l'activité du FvW:CoFR (UI de FvW) moins la valeur du taux plasmatique initial de l'activité du FvW:CoFR (UI de FvW).

RIV = Recouvrement graduel *in vivo* tel que mesuré chez le patient.

§ Une chirurgie de type oral se définit comme étant l'extraction de moins de 3 dents, si celles-ci ne sont pas des molaires et qu'il n'y a pas d'implication osseuse. L'extraction de plus d'une dent de sagesse incluse est considérée comme une chirurgie de type majeur dû à la difficulté anticipée de la chirurgie ainsi qu'à la perte de sang prévue, particulièrement chez les patients atteints de la MvW de type 2A ou de type 3. L'extraction de plus de 2 dents est considérée comme une chirurgie de type majeur chez tous les patients.

À titre d'exemple, la dose de charge de Humate-P® requise pour un taux plasmatique ciblé de l'activité du FvW:CoFR égal à 100 UI de FvW/dl, en supposant un taux initial en FvW:CoFR de 20 UI de FvW/dl (et donc un Δ de 80 UI/dl), un RIV de 2,0 (UI/dl) / (UI/kg) et un poids corporel de 70 kg se calculerait ainsi :

$$(80 \text{ UI de FvW/dl} \times 70 \text{ kg}) / 2 \text{ (UI de FvW/dl)/(UI/kg)} = 2800 \text{ UI de FvW requise}$$

Afin d'atteindre des taux plasmatiques maximaux de l'activité du FVIII:C de 80 à 100 UI de FVIII/dl pour les chirurgies majeures et de 40 à 50 UI de FVIII/dl pour les chirurgies mineures et orales, il se pourrait que des doses supplémentaires de Humate-P® soient nécessaires. Puisque

le ratio entre l'activité du FvW:CoFR et le FVIII:C contenu dans Humate-P® est d'environ 2,4 pour 1, toute administration supplémentaire augmentera le taux de l'activité du FvW:CoFR de façon proportionnellement plus importante par rapport à l'activité du FVIII:C. En supposant un RIV graduel de 2,0 UI de FvW/dl par UI/kg perfusée, l'administration supplémentaire de Humate-P® dans le but d'augmenter le taux plasmatique de l'activité du FVIII:C produira une augmentation concomitante du taux de FvW d'environ 5 UI/dl pour chaque UI de FVIII/kg de produit administrée.

La dose de maintien initiale administrée dans le but de prévenir les saignements excessifs pendant ou après une intervention chirurgicale devrait correspondre à la moitié de la dose de charge utilisée, et ce peu importe le nombre de doses supplémentaires requises afin d'atteindre le taux plasmatique en FVIII:C visé. Le Tableau 4 fournit des directives concernant les taux plasmatiques minimums visés (en fonction du type de chirurgie pratiquée et du nombre de journée écoulée depuis la chirurgie), les doses de maintien subséquentes et la durée minimale du traitement. Ces directives s'appliquent autant aux patients adultes que pédiatriques.

D'après les demi-vies obtenues lors d'analyses pharmacocinétiques individuelles, la fréquence d'administration des doses de maintien a généralement lieu à toutes les 8 à 12 heures. Les patients présentant des demi-vies plus courtes peuvent requérir des doses de maintien à toutes les 6 heures. En l'absence de données pharmacocinétiques, il convient d'administrer Humate-P® à toutes les 8 heures et d'ajuster ensuite la fréquence d'administration en fonction des données obtenues lors de la surveillance des taux plasmatiques minimums de facteur de coagulation.

Tableau 4 : Directives concernant les taux plasmatiques minimums visés pour le FvW:CoFR et le FVIII:C et la durée minimale de la période d'administration des doses de maintien afin de prévenir les saignements excessifs pendant ou après une intervention chirurgicale

Type de chirurgie	Activité du FvW:CoFR Taux plasmatiques minimums visés*		Activité du FVIII:C Taux plasmatiques minimums visés*		Durée minimale du traitement (heures)
	Jusqu'à 3 jours suivant la chirurgie (UI de FvW/dl)	Après le 3 ^e jour (UI de FvW/dl)	Jusqu'à 3 jours suivant la chirurgie (UI de FVIII/dl)	Après le 3 ^e jour (UI de FVIII/dl)	
Majeure	>50	>30	>50	>30	72
Mineure	≥30			>30	48
Orale[#]	≥30			>30	8-12 [§]

* Les taux minimums visés pour l'un ou l'autre des facteurs de coagulation ne doit pas dépasser 100 UI/dl.

[#] Une chirurgie de type oral se définit comme étant l'extraction de moins de 3 dents, si celles-ci ne sont pas des molaires et qu'il n'y a pas d'implication osseuse. L'extraction de plus d'une dent de sagesse incluse est considérée comme une chirurgie de type majeur dû à la difficulté anticipée de la chirurgie ainsi qu'à la perte de sang prévue, particulièrement chez les patients atteints de la MvW de type 2A ou de type 3. L'extraction de plus de 2 dents est considérée comme une chirurgie de type majeur chez tous les patients.

[§] Au moins une dose de maintien, établie à partir de données individuelles de pharmacocinétique, à la suite de l'intervention chirurgicale.

Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques minimums de l'activité du FvW:CoFR et du FVIII:C au moins une fois par jour afin d'ajuster le dosage dans le but d'éviter une accumulation excessive de facteurs de coagulation. La durée du traitement dépend généralement du type de chirurgie effectuée, mais elle doit être établie de façon individuelle en

fonction de la réponse hémostatique du patient (veuillez consulter la rubrique 14 ESSAIS CLINIQUES).

4.3 Reconstitution

Les préparations reconstituées contiennent le facteur antihémophilique FVIII:C et le FvW:CoFR avec une activité par ml telle que présentée ci-dessous:

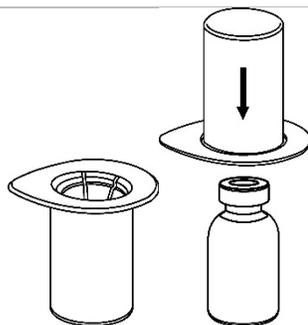
Tableau 5 : Reconstitution

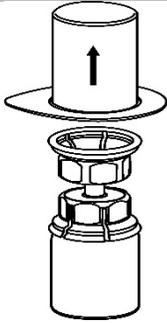
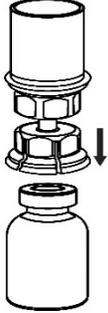
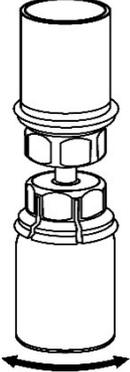
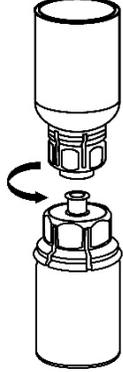
Taille du flacon (UI de FVIII/UI de FvW)	Volume de Diluant à être ajouté au flacon (ml)	Volume disponible Approximatif (ml)	FVIII/FvW Concentration (UI/ml)
250/600	5	5	50/120
500/1200	10	10	50/120
1000/2400	15	15	67/160

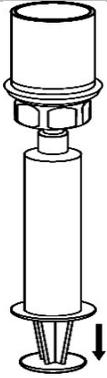
Une fois le produit reconstitué à l'aide du volume de diluant fourni [Diluant (eau stérile pour préparations injectables)], chaque ml de Humate-P® renferme une activité correspondant à 40 à 80 UI de facteur VIII:C, 72 à 224 UI de FvW:CoFR, ainsi que 8 à 16 mg d'albumine (humaine), 15 à 33 mg de glycine, 2 à 5,3 mg de chlorure de sodium, < 0,1 µg d'aluminium, 3,5 à 9,3 mg de citrate de sodium et 10 à 20 mg de protéines totales.

Voir la section 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT pour les précautions spécifiques, les périodes de stockage et les incompatibilités.

Il est recommandé d'utiliser des seringues jetables en plastique pour le prélèvement et l'administration de la solution de Humate-P®. Les solutions de protéines de ce genre ont tendance à adhérer aux surfaces en verre dépoli des seringues de verre.

A	ÉTAPES DE RECONSTITUTION	
1	S'assurer que Humate-P® et son flacon de diluant sont à la température ambiante avant la perfusion.	
2	Retirer les capuchons du flacon de Humate-P® et du flacon de diluant, afin d'exposer la partie centrale du bouchon de caoutchouc.	
3	Essuyer à l'aide d'une solution aseptique, tels que des tampons imbibés d'alcool, le bouchon de caoutchouc de chacun des flacons. Laisser sécher les bouchons avant d'ouvrir l'emballage du nécessaire de transvasement Mix2Vial®.	
4	Ouvrir l'emballage de Mix2Vial® en retirant le couvercle pelable (Fig. 1). Garder Mix2Vial® dans son emballage transparent afin de préserver sa stérilité. Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre Mix2Vial®, en le gardant dans son emballage, et fixer la partie bleue de ce dernier au capuchon du flacon de diluant (Fig. 2).	 <p>Figure 1 Figure 2</p>

<p>5</p>	<p>Tout en tenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l'emballage transparent dans lequel se trouve Mix2Vial® en prenant garde de ne retirer que l'emballage et non le nécessaire de transvasement Mix2Vial® (Fig. 3).</p>	 <p>Figure 3</p>
<p>6</p>	<p>Avec le flacon de Humate-P® reposant de façon stable sur une surface, inverser le flacon de diluant, auquel est attaché le nécessaire de transvasement, et fixer la partie transparente de Mix2Vial® au bouchon du flacon de Humate-P® (Fig. 4). Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon de Humate-P®.</p>	 <p>Figure 4</p>
<p>7</p>	<p>Tout en gardant les deux flacons reliés l'un à l'autre, faire tourner doucement le flacon de produit afin de s'assurer que ce dernier est complètement dissout (Fig. 5). Ne pas agiter le flacon.</p>	 <p>Figure 5</p>
<p>8</p>	<p>À l'aide d'une main, tenir la partie transparente du nécessaire de transvasement Mix2Vial® et de l'autre, tenir la partie bleue de Mix2Vial®. Dévisser les deux parties du nécessaire de transvasement (Fig. 6).</p>	 <p>Figure 6</p>

<p>9</p>	<p>Aspirer de l'air dans une seringue stérile vide. En gardant le flacon de Humate-P® à la verticale, visser la seringue au nécessaire Mix2Vial®. Injecter l'air contenu dans la seringue dans le flacon de produit. Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, inverser le tout et aspirer le concentré dans la seringue en tirant lentement sur le piston de la seringue (Fig. 7).</p>	 <p>Figure 7</p>
<p>10</p>	<p>Maintenant que le concentré a été transféré dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston orienté vers le bas) et dévisser la seringue du nécessaire de transvasement Mix2Vial® (Fig. 8). Fixer la seringue à un nécessaire de ponction veineuse.</p>	 <p>Figure 8</p>
<p>11</p>	<p>Si le même patient doit recevoir plus d'un flacon de Humate-P®, le contenu de deux flacons peut être aspiré dans une même seringue. Il faut utiliser un nécessaire de transvasement Mix2Vial®, non-utilisé, différent pour chaque flacon.</p>	
<p>12</p>	<p>La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Après la filtration/le prélèvement, le produit reconstitué doit être inspecté à l'œil nu pour y déceler toute particule ou décoloration avant l'administration. Même si le mode d'emploi de la procédure de reconstitution est suivi avec précision, il n'est pas rare d'observer quelques flocons ou particules restants. Le filtre inclus dans le dispositif Mix2Vial® retire ces particules complètement. La filtration n'influence pas les calculs de posologie. Ne pas utiliser les solutions visiblement turbides ou les solutions contenant encore des flocons ou des particules après la filtration.</p>	

Ne pas réfrigérer après sa reconstitution.

Humate-P® ne contient aucun agent de conservation. Afin de s'assurer de la stérilité du produit, Humate-P® devrait être administré dans les 3 heures suivant sa reconstitution.

4.4 Administration

Humate-P®, complexe du facteur antihémophilique humain/facteur de von Willebrand doit être administré par INJECTION INTRA VEINEUSE seulement.

Pour assurer la stérilité du produit, Humate-P® devrait être administré dans les 3 heures suivant sa reconstitution.

Préparer et administrer au moyen de techniques aseptiques.

Injectez lentement la solution (maximum 4 ml/minute) par voie intraveineuse au moyen d'un nécessaire de perfusion ou d'une aiguille pour injection convenable.

Disposez du nécessaire de perfusion ainsi que de toute solution restante de Humate-P® après utilisation.

4.5 Dose oubliée

Prenez la dose suivante immédiatement et continuez à intervalles réguliers selon les conseils de votre professionnel de la santé. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun symptôme de surdosage connu avec Humate-P®, complexe facteur antihémophilique/facteur von Willebrand humain.

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, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de 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 6 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse	Activité du complexe du Facteur VIII/ facteur de von Willebrand 250/600 UI/flacon 500/1200 UI/flacon 1000/2400 UI/flacon Préparation lyophilisée et pasteurisée à reconstituer avec le diluant avant la perfusion.	Albumine (humaine), glycine, chlorure de sodium et citrate de sodium.

Humate-P® est purifié à partir de la fraction insoluble à froid d'un pool de plasma humain frais-congelé et renferme un complexe du facteur antihémophilique (FVIII)/facteur von Willebrand (FvW) hautement purifié et concentré. Humate-P® présente un degré de pureté élevé associé à une faible quantité de protéines non reliées aux facteurs de coagulation. Le fibrinogène est présent en quantité égale ou inférieure à 0,2 mg/ml. La teneur des facteurs contenus dans Humate-P® est supérieure à celle des préparations de cryoprécipité.

Chaque flacon de Humate-P® contient l'activité en facteur VIII:C, exprimée en unités internationales (UI de FVIII), qui figure sur l'étiquette. De plus, chaque flacon de Humate-P®

contient également l'activité en facteur von Willebrand:cofacteur de la ristocétine (FvW:CoFR), exprimée en unités internationales (UI de FvW), indiquée sur l'étiquette (voir la rubrique 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une UI de facteur VIII ou de FvW correspond environ au taux d'activité de facteur VIII:C ou de FvW:CoFR que l'on trouve dans 1,0 ml de plasma humain frais provenant d'un pool.

Le produit est préparé à partir de pools de plasma humain recueilli aux États-Unis ou au Canada, dans des établissements autorisés respectivement par les autorités réglementaires américaines ou canadiennes.

Humate-P[®], complexe facteur antihémophile/facteur de von Willebrand (humain) lyophilisé et pasteurisé est offert en flacon à usage unique, accompagné d'un flacon de diluant d'eau stérile pour préparations injectables et d'un nécessaire de transvasement stérile sans aiguille Mix2Vial[®] pour la reconstitution et le prélèvement du produit. Le degré d'activité en facteurs VIII (UI de FVIII) et en facteur de von Willebrand (UI de FvW) est indiqué en unités internationales sur la boîte et sur l'étiquette de chaque flacon.

Taille du flacon (UI de FVIII/ UI de FvW)	Volume de Diluant	Gamme d'activité du FVIII:C	Gamme d'activité du FvW:CoFR
250/600	5 ml	200-300	360-840
500/1200	10 ml	400-600	720-1680
1000/2400	15 ml	810-1200	1440-3360

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Ce produit est fabriqué à partir de pools de plasma humain. Donc, il est possible qu'il puisse contenir des agents causaux de maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

Généralités

On doit s'assurer que le trouble de la coagulation est effectivement causé par un déficit en facteur VIII ou en facteur de von Willebrand (FvW), étant donné que le traitement n'est d'aucune utilité pour le traitement d'autres déficits.

Humate-P[®], complexe du facteur antihémophile/facteur de von Willebrand (humain) est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de pools de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, dont le virus de l'hépatite et autres virus susceptibles de provoquer une maladie. Le risque que ces produits contiennent de tels agents infectieux a été réduit grâce à une sélection des donneurs de plasma basée sur leurs antécédents d'exposition à certains virus, par l'exécution de tests visant le dépistage de certaines infections virales courantes et par l'inactivation ou l'élimination de certains virus lors du processus de fabrication (voir la rubrique 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES sous la sous-rubrique Inactivation virale). Le procédé de fabrication de Humate-P[®] comprend des étapes de traitement visant une réduction accrue du risque de transmission virale. On s'emploie également à diminuer ce risque par le respect d'un protocole rigoureux tant dans les centres de prélèvement que dans les laboratoires qui vérifient le plasma et dans les installations de fractionnement. La principale étape d'atténuation virale du procédé de fabrication de Humate-P[®] est le traitement thermique de la solution aqueuse purifiée et stabilisée à 60,0 ± 1°C pendant 10 heures. De plus, le procédé de purification (comprenant plusieurs étapes de précipitation) mis en œuvre pour la fabrication de Humate-P[®] contribue, lui aussi, à l'atténuation virale. Toutefois, malgré toutes ces mesures, il est toujours possible que ce type de produit renferme des agents pathogènes pour l'être

humain, y compris des micro-organismes inconnus ou non identifiés. On ne peut donc éliminer totalement le risque de transmission d'agents infectieux.

Certains virus, comme le parvovirus B19 ou le virus de l'hépatite A, sont particulièrement difficiles à éliminer ou à inactiver à l'heure actuelle. Le parvovirus B19 peut toucher plus gravement les femmes enceintes ou les personnes immunodéprimées, entraînant une aplasie des globules rouges chez certaines personnes.

Bien que l'hépatite A et l'infection par le parvovirus B19 soient transmises au sein de la collectivité dans la très grande majorité des cas, on a signalé des infections de cette nature associées à l'utilisation de certains produits dérivés du plasma. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent demeurer à l'affût des symptômes de l'infection par le parvovirus B19 et de l'hépatite A, et demander à leurs patients traités avec des produits dérivés du plasma de leur signaler sans délai la survenue de tout symptôme suspect.

Les symptômes de l'infection par le parvovirus B19 sont les suivants : état subfébrile, éruption cutanée, arthralgies et arthrite transitoire symétrique et non destructrice. On pose souvent le diagnostic par le dosage des anticorps IgM et IgG dirigés précisément contre le parvovirus B19. Les symptômes de l'hépatite A sont les suivants : état subfébrile, anorexie, nausées et vomissements, fatigue et ictère. On peut poser le diagnostic par le dosage des anticorps IgM spécifiques.

Puisque Humate-P® est fabriqué à partir de sang humain, son utilisation peut conduire à la transmission d'agents infectieux, par exemple des virus et, théoriquement, l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Toute infection qui, selon le professionnel de la santé, a pu être transmise par le produit doit être signalée par le professionnel de la santé lui-même ou un autre professionnel de la santé à CSL Behring en composant le 1-866-773-7721. Le professionnel de la santé devrait discuter des risques et des avantages de ce produit avec ses patients.

Une vaccination adéquate s'impose chez les patients traités au moyen d'un produit dérivé du sang ou du plasma humain.

Autres précautions

- Après l'administration, on doit jeter le matériel et toute portion inutilisée de Humate-P®.

Cardiovasculaire

Des accidents thrombotiques/thromboemboliques graves incluant les embolies pulmonaires ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand (MvW) recevant un traitement de substitution du facteur de coagulation, surtout en présence de facteurs de risque connus de thrombose (p. ex., période périopératoire sans thromboprophylaxie, immobilisation, obésité, surdosage et cancer). Chez ces patients, il faut faire preuve de prudence et envisager l'application de mesures antithrombotiques et de surveillance du taux de FVIII.

Hématologique

Humate-P®, complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand (humain) renferme des isoagglutinines dirigées contre certains groupes sanguins (anti-A et anti-B). Lorsqu'on doit administrer de très fortes doses ou des doses fréquentes, par exemple en présence d'inhibiteurs ou en traitement préopératoire et postopératoire, on doit surveiller étroitement les patients des groupes sanguins A, B et AB afin de déceler tout signe d'hémolyse intravasculaire et la

diminution de la valeur de l'hématocrite. Devant pareils symptômes, on aura recours au traitement indiqué.

Surveillance et tests de laboratoire

Une considération particulière devrait être accordée à la surveillance des taux plasmatiques de l'activité du FvW:CoFR et du FVIII:C chez les patients recevant Humate-P® à titre de traitement préventif des saignements excessifs pendant ou après les interventions chirurgicales. Il est recommandé de surveiller les taux plasmatiques minimums du FvW:CoFR et du FVIII:C au moins une fois par jour afin d'ajuster le dosage dans le but d'éviter une accumulation excessive de facteurs de coagulation.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude de reproduction animale n'a été effectuée sur Humate-P®, complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand (humain). On ignore si Humate-P® peut causer du tort au fœtus lorsqu'on l'administre à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la fertilité. Humate-P® ne devrait être administré à une femme enceinte que s'il est clairement nécessaire et que les avantages escomptés surclassent les risques potentiels.

7.1.2 Allaitement

On ignore si Humate-P® (Complexe du facteur antihémophilique / facteur de von Willebrand (humain)) est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Hémophilie A (jusqu'à 16 ans)

Aucune étude en bonne et due forme n'a été réalisée afin d'évaluer les dommages articulaires à long terme chez les enfants. L'absence de traitement adéquat des hémarthroses peut entraîner des lésions articulaires

Maladie de Von Willebrand (1 mois à 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Humate-P®, lors du traitement de la MvW, ont été démontrées chez 26 enfants, dont des nourrissons, des enfants et des adolescents; cependant, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les nouveau-nés. L'innocuité de Humate-P® dans la prévention des saignements excessifs pendant ou après les interventions chirurgicales a été démontrée chez 8 patients pédiatriques (3 à 15 ans) atteints de la maladie de von Willebrand. Des 34 patients pédiatriques évalués tant pour le traitement de la maladie de von Willebrand que pour la prévention des saignements excessifs pendant ou après les interventions chirurgicales, 4 étaient des nourrissons (1 mois à moins de 2 ans), 23 étaient des enfants (2 à 12 ans) et 7 étaient des adolescents (13 à 15 ans).

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques de Humate-P® n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Humate-P® complexe du facteur antihémophilique/facteur de von Willebrand (humain) lyophilisé et pasteurisé est habituellement bien toléré. Des cas de réaction allergique et d'élévation de la température ont été observés. Bien que rare, une réaction anaphylactique peut survenir. En cas de réaction allergique ou anaphylactique, on doit cesser la perfusion et administrer le traitement approprié.

Dans certains cas, des inhibiteurs du facteur VIII ou du FvW peuvent se former.

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.

Hémophilie A

Lors d'une étude rétrospective réalisée au Canada, on a signalé l'apparition de symptômes d'allergie, notamment une réaction allergique, de l'urticaire, une oppression thoracique, une éruption cutanée, du prurit et de l'œdème, chez 6 patients sur 97 (6 %). Deux patients sur 97 (2 %) ont subi d'autres effets indésirables dont le lien avec le produit a été jugé possible ou probable. Parmi ces manifestations, mentionnons des frissons, une phlébite, une vasodilatation et une paresthésie. Tous les effets indésirables étaient légers ou modérés.

Maladie de von Willebrand (MvW)

Dans le cadre d'une étude regroupant 71 patients atteints de la MvW, l'innocuité de Humate-P® a été évaluée à l'occasion de 53 accidents hémorragiques graves et de 42 interventions chirurgicales. Neuf (9/95; 9,5 %) effets indésirables ont été jugés en lien possible ou probable avec le produit. Il s'agissait notamment d'une réaction allergique bénigne, de paresthésie, de vasodilatation, d'œdème périphérique, de douleur aux membres, de pseudo-thrombocytopenie et de prurit. Sept (7/95, 7,4 %) effets indésirables graves ont été jugés non liés au produit. Il s'agissait de ménorragie, d'anémie, d'hémorragie, de douleur abdominale, d'infection, de cicatrisation de plaie anormale et de pneumonie.

Chirurgie chez les patients atteints de la MvW

Parmi 63 patients atteints de la MvW qui ont reçu Humate-P® à titre de traitement préventif des saignements excessifs pendant ou après une intervention chirurgicale, dont 1 patient ayant subi une colonoscopie sans la polypectomie planifiée, les effets indésirables les plus fréquents étaient des saignements postopératoires (35 événements chez 19 patients, dont 5 patients présentant des saignements jusqu'à 3 endroits différents), des nausées postopératoires (15 patients) et de la douleur postopératoire (11 patients). Les effets indésirables liés aux saignements postopératoires sont présentés dans le Tableau 7. Bien que ces saignements postopératoires n'aient pas été considérés comme attribuables à une hémostase inefficace, le manque d'efficacité dû à une posologie ou à une durée de traitement inadéquate est un facteur de risque possible. Même si des recommandations posologiques sont présentées à la rubrique 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, l'effet clinique de Humate-P® reste le facteur déterminant

lorsque vient le temps d'évaluer l'efficacité du traitement, ainsi la posologie devrait être ajustée au besoin.

Tableau 7 : Effets indésirables reliés à des saignements chez 63 patients ayant subi une intervention chirurgicale

Effet indésirable	Catégorie de l'intervention chirurgicale	Nombre de patients / événements	Début* (Nombre d'événements)		Sévérité (Nombre d'événements)		
			Pendant	Après	Bénin	Modéré	Grave
Saignement au niveau de la plaie/du site d'injection	Majeure	8/11	7	4	9	-	2
	Mineure	2/2	2	-	1	1	-
	Orale	2/6	-	6	3	3	-
Épistaxis	Majeure	4/4	2	2	3	1	-
	Mineure	1/1	1	-	1	-	-
Hémorragie cérébrale/hématome sous-dural	Majeure	1/2	2 [#]	-	-	2	-
Saignement gastro-intestinal	Majeure	1/3	3 [§]	-	-	2	1
Ménorragie	Majeure	1/1	1 ⁺	-	-	1	-
Saignement au niveau de l'aîne	Orale	1/1	-	1	1	-	-
Saignement au niveau de l'oreille	Majeure	1/1	1	-	1	-	-
Hémoptysie	Majeure	1/1	1	-	1	-	-
Hématurie	Majeure	1/1	1	-	1	-	-
Saignement au niveau de l'épaule	Majeure	1/1	1	-	1	-	-

* Pendant = pendant l'administration de Humate-P® ou jusqu'à une journée suivant son administration.

Après = après l'administration de Humate-P®, i.e. au moins une journée suivant l'administration de Humate-P®.

Rapporté en tant qu'effet indésirable grave à la suite d'une chirurgie intracrânienne.

§ Deux de ces effets indésirables furent rapportés en tant qu'effet indésirable grave à la suite d'une anastomose gastro-jéjunale.

+ Rapporté en tant qu'effet indésirable grave nécessitant une hystérectomie à la suite d'une hystérocopie accompagnée d'une dilatation du col et d'un curetage.

Le Tableau 8 présente les effets indésirables non-hémorragiques rapportés chez au moins deux patients, peu importe la causalité, ainsi que les effets indésirables possiblement reliés à Humate-P®. Une embolie pulmonaire considérée comme possiblement relié à Humate-P® a eu lieu chez un patient âgé qui avait subi une arthroplastie bilatérale des genoux.

Tableau 8 : Effets indésirables non-hémorragique possiblement reliés à Humate-P® observés chez 63 patients ayant subi une intervention chirurgicale

Systeme	Effet indésirable	Nombre de sujets ayant subi un effet indésirable possiblement relié à Humate-P®	Nombre de sujets ayant subi un effet indésirable peu importe la causalité*
Corps dans son ensemble	Douleur	-	11
	Fièvre	-	4
	Douleur abdominale	-	3
	Infection	-	3
	Chirurgie	-	3
	Maux de dos	-	2
	Oedème faciale	-	2
Cardiovasculaire	Douleur thoracique	-	3
	Embolie pulmonaire [#]	1	1
	Thrombophlébite [#]	1	1
Digestif	Nausée	1	15
	Constipation	-	7
	Vomissement	1	3
	Maux de gorge	-	2
Sanguin / lymphatique	Anémie/diminution de l'hémoglobine	-	2
Métabolique / nutritionnel	Augmentation de l'activité ALAT	1	1
Nerveux	Étourdissement	1	5
	Maux de tête	1	4
	Sudation accrue	-	3
	Insomnie	-	2
Peau et appendices	Prurit	-	3
	Érythème	1	1
Uro-génital	Rétention urinaire	-	4
	Infection urinaire	-	2

* Ayant lieu chez deux patients ou plus.

[#] Ces événements ont eu lieu chez deux patients distincts.

Huit patients éprouvèrent 10 effets indésirables graves postopératoires : un patient présenta un hématome sous-dural et un saignement intracérébral à la suite d'une chirurgie intracrânienne reliée à une anomalie cérébro-vasculaire sous-jacente; un autre patient présenta deux épisodes de saignements gastro-intestinaux à la suite d'une anastomose gastro-jéjunale; le reste des patients présentèrent respectivement une sepsie, un oedème facial, une infection, une ménorragie requérant une hystérocopie, une dilatation du col et un curetage, une pyélonéphrite et une embolie pulmonaire.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Maladie de von Willebrand (MvW)

L'innocuité et l'efficacité de Humate-P[®], lors du traitement de la MvW, ont été démontrées chez 26 enfants, dont des nourrissons, des enfants et des adolescents; cependant, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les nouveau-nés.

Chirurgie chez les patients atteints de la MvW

L'innocuité de Humate-P[®] dans la prévention des saignements excessifs pendant ou après les interventions chirurgicales a été démontrée chez 8 patients pédiatriques (3 à 15 ans) atteints de la maladie de von Willebrand. Des 34 patients pédiatriques évalués tant pour le traitement de la maladie de von Willebrand que pour la prévention des saignements excessifs pendant ou après les interventions chirurgicales, 4 étaient des nourrissons (1 mois à moins de 2 ans), 23 étaient des enfants (2 à 12 ans) et 7 étaient des adolescents (13 à 15 ans). Tout comme chez l'adulte, la posologie devrait être établie en fonction du poids (en kg), conformément aux renseignements de la rubrique 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants sont tirés de l'expérience consécutive à la mise en marché.

Les catégories standard de fréquence suivantes sont utilisées :

Très fréquents	≥	1/10	
Fréquents	≥	1/100 et < 1/10	
Peu fréquents	≥	1/1 000 et < 1/100	
Rares	≥	1/10 000 et < 1/1 000	
Très rares	<	1/10 000	
Inconnus			La fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Tableau 9 : Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

MedDRA (classe par système et organe)	Effets indésirables	Fréquence
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Hypervolémie	Inconnue
	Hémolyse	Inconnue
	Inhibition du facteur de von Willebrand	Très rare
	Inhibition du facteur VIII	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très rare
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions allergiques)	Très rare
Troubles vasculaires	Thrombose	Très rare
	Événements thromboemboliques	Très rare
	Embolies pulmonaires	Très rare

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il n'existe aucune interaction connue de Humate-P® avec d'autres agents.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'hémophilie A est un désordre héréditaire de la coagulation sanguine lié à la déficience de l'activité antihémophilique du facteur VIII. Cette déficience se manifeste plus fréquemment chez les hommes et résulte en des saignements dans les articulations, les muscles ou les organes internes. Les femmes porteuses de cette maladie peuvent également être à risque lors d'une chirurgie.

Le facteur VIII est essentiel à la voie intrinsèque de la coagulation sanguine. Il participe à l'activation du facteur X qui mène ultimement à la conversion de la prothrombine en thrombine, assurant ainsi le maintien efficace de l'hémostase.

La MvW est causée par des anomalies quantitatives ou qualitatives du facteur de von Willebrand (FvW), une protéine présente dans le plasma et les plaquettes sous forme de multimères. La forme multimérique dite de haut poids moléculaire supporte l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium.

Humate-P®, est composé de deux protéines liées de façon non covalente, le facteur VIII (FVIII) et le facteur von Willebrand (FvW). Le facteur VIII est un cofacteur essentiel à l'activation du facteur X qui mène à la formation de thrombine et de fibrine. L'activité du FVIII est mesurée par l'analyse de la coagulation (FVIII:C). Le FvW favorise quant à lui l'agrégation et l'adhésion plaquettaires sur l'endothélium vasculaire lésé; il agit également à titre de protéine de transport stabilisatrice à l'égard de la protéine procoagulante qu'est le facteur VIII. L'activité du FvW (UI) est mesurée à l'aide du test de liaison à la glycoprotéine IbM (FvW:GPIbM) et est exprimée en UI de l'activité du FvW:cofacteur de la ristocétine (FvW:CoFR).

10.2 Pharmacodynamie

Dans les formes sévères de la MvW et dans les formes où le FvW est qualitativement anormal (c.-à-d. MvW de type II), l'utilisation des produits dérivés du plasma est un prérequis pour la normalisation du temps de saignement. Il a été démontré que Humate-P® contient le FvW avec une composition multimérique similaire à celle que l'on retrouve dans le plasma normal. Lorsqu'on a administré Humate-P® à des patients souffrant de la MvW (de type 1, 2 [A,B,C], 3) l'hémostase fut atteinte de façon efficace, tel que mis en évidence par la diminution du temps de saignement. On a établi une corrélation entre cet effet et la présence d'une composition multimérique du FvW semblable à celle que l'on retrouve dans le plasma normal.

10.3 Pharmacocinétique

Paramètres pharmacocinétiques en présence d'hémophilie A

Chez l'être humain, après l'injection intraveineuse de Humate-P®, on note une augmentation rapide du taux plasmatique du facteur antihémophilique suivie d'une baisse rapide de l'activité (temps d'équilibration avec le compartiment extravasculaire) et d'une baisse subséquente plus lente de cette même activité (la demi-vie biologique). Des études sur Humate-P® menées chez des patients hémophiles ont fait état d'un temps moyen de demi-disparition de 8 heures et d'une demi-vie biologique de 12,2 heures (écart : 8,4 à 17,4 heures).

Paramètres pharmacocinétiques dans la maladie de von Willebrand (MvW)

Plusieurs études ont montré que Humate-P® contenait des multimères de haut poids moléculaire du FvW. Cette composante serait importante pour la correction de l'anomalie de la coagulation chez les patients atteints de la MvW.

Lorsqu'on a administré Humate-P® à des patients souffrant de la MvW (de types 1, 2 [A,B,C] ou 3), les temps de saignement ont diminué. On a établi une corrélation entre cet effet et la présence d'une composition multimérique du FvW semblable à celle qu'on trouve dans le plasma normal.

Des études de pharmacocinétique ont été réalisées avec Humate-P® sur des cohortes de sujets en l'absence de manifestation hémorragique. On observa une grande variabilité inter-sujet des données pharmacocinétiques obtenues lors de ces études.

Les paramètres pharmacocinétiques de Humate-P® furent évalués lors d'une étude de cohorte aux États Unis chez 41 sujets devant subir une intervention chirurgicale mais ne présentant pas de manifestation hémorragique. Les sujets reçurent 60 UI de FvW/kg de poids corporel. Seize sujets étaient atteints du type 1 de la MvW, 2 du type 2A, 4 du type 2B, 6 du type 2M et 13 du type 3. La demi-vie d'élimination terminale médiane de l'activité du FvW:CoFR était de 11 heures (intervalle : 3,5 à 33,6 heures); celle-ci ne tenait pas compte de 5 patients dont la demi-vie dépassait la période couverte par les prises de sang (24 ou 48 heures). La valeur médiane de la clairance et du volume de distribution à l'état d'équilibre étaient de 3,1 ml/hr/kg (intervalle : 1 à 16,6 ml/hr/kg) et de 53 ml/kg (intervalle : 29 à 141 ml/kg) respectivement. Le recouvrement in vivo médian de l'activité du FvW:CoFR était de 2,4 UI de FvW/dl par UI de FvW/kg (intervalle : 1,1 à 4,2). Les multimères de haut poids moléculaire furent mesurés chez 13 sujets atteints du type 3 de la maladie MvW; 11 d'entre eux présentaient des taux initiaux nuls ou à peine détectables. De ces 11 sujets, tous présentèrent des multimères de haut poids moléculaire 24 heures après l'administration de Humate-P®.

Les paramètres pharmacocinétiques de Humate-P® furent également évalués au cours d'une étude européenne chez 28 sujets devant subir une intervention chirurgicale mais ne présentant pas de manifestation hémorragique. Les sujets reçurent 80 UI de FvW/kg de poids corporel. Dix sujets étaient atteints du type 1 de la MvW, 10 du type 2A, 1 du type 2M et 7 du type 3. La

demi-vie d'élimination terminale médiane de l'activité du FvW:CoFR était de 10 heures (intervalle : 2,8 à 28,3 heures); celle-ci ne tenait pas compte d'un patient dont la demi-vie dépassait la période couverte par les prises de sang (48 heures). La valeur médiane de la clairance et du volume de distribution à l'état d'équilibre étaient de 4,8 ml/hr/kg (intervalle : 2,1 à 53 ml/hr/kg) et de 59 ml/kg (intervalle : 32 à 290 ml/kg) respectivement. Le recouvrement in vivo médian de l'activité du FvW:CoFR était de 1,9 UI de FvW/dl par UI de FvW/kg (intervalle : 0,6 à 4,5). La perfusion de Humate-P® parvint à corriger le patron multimérique défectueux chez les sujets atteints du type 2A et 3 de la MvW. Des multimères de haut poids moléculaire étaient détectables jusqu'à au moins 8 heures après l'administration de Humate-P®.

D'après l'évaluation sur ce petit échantillon, il semble que l'âge, le sexe et le type de la MvW n'ont aucune influence sur les propriétés pharmacocinétiques du FvW:CoFR.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Lorsqu'il est conservé au réfrigérateur ou à température ambiante, de +2°C à +25°C, Humate-P® est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Éviter le gel, ce qui pourrait endommager le contenant de diluant.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Complexe du facteur antihémophilique et du facteur de von Willebrand

Nom chimique : Sans objet.

Formule moléculaire et masse moléculaire : Facteur antihémophilique : 170 à 280 kDa

Multimères du FvW : 500 à 20,000 kDa

Formule de structure : Sans objet.

Propriétés physicochimiques : Solution incolore, claire à légèrement opalescente.

La composition suivante est ajustée à l'aide de la solubilisation, de la dialyse et de la dilution du précipité obtenu lors de la deuxième précipitation au chlorure de sodium afin d'obtenir la substance médicamenteuse finale en vrac.

Tableau 10 : Composition

	Valeur visée 250&500 UI	Spécifications 250&500 UI*	Valeur visée 1000 UI	Spécifications 1000 UI*
FVIII:C	53-57 UI/ml	40-60 UI/ml	53-57 UI/ml	54-80 UI/ml
FvW:CoFR	--	72-168 UI/ml	--	96-224 UI/ml
FvW:Ag	--	90-220 UI/ml	--	130-300 UI/ml
Glycine	20 mg/ml	15-25 mg/ml	26.7 mg/ml	20-33 mg/ml
Chlorure de sodium	3 mg/ml	2-4 mg/ml	4 mg/ml	2.7-5.3 mg/ml
Citrate tri-sodique	5.5 mg/ml	3.5-7.0 mg/ml	7 mg/ml	4.7-9.3 mg/ml
Albumine sérique humaine	10 mg/ml	8-12 mg/ml	13.3 mg/ml	10.6-16.0 mg/ml
pH	7.0	6.8-7.4	7.0	6.8-7.4
Osmolalité	-	350-550 mOsmol/kg	-	450-700 mOsmol/kg

*Norme pharmaceutique : La valeur d'une unité internationale (UI) est définie suivant les normes internationales en vigueur. Une UI de FVIII ou de FvW correspond environ au taux d'activité de facteur VIII:C ou de FvW:CoFR que l'on retrouve dans 1,0 ml d'un mélange de plasma humain frais provenant de plusieurs donneurs.

Caractéristiques du produit :

L'ingrédient actif de Humate-P® est un complexe formé par le facteur antihémophilique et le facteur de von Willebrand, lesquels sont dérivés du plasma humain. Le facteur VIII est synthétisé par les cellules hépatiques sous forme d'une grosse glycoprotéine monocaténaire d'un poids moléculaire approximatif de 300 kDa et contenant trois domaines A, B et C arrangés dans l'ordre A1 : A2 : B : A3 : C1 : C2. Peu de temps après la synthèse du facteur VIII, ce dernier est clivé pour former un hétérodimère comprenant une chaîne légère d'un poids moléculaire de 80 kDa (domaines A3 : C1 : C2) et d'une chaîne lourde de taille variant de 90 à approximativement 200 kDa (domaines A1 : A2 et une quantité variable du domaine B). Les sites de liaison au facteur de von Willebrand sont localisés sur la chaîne légère du facteur VIII.

Le facteur de von Willebrand (FvW) est synthétisé dans les mégakaryocytes et dans les cellules endothéliales. Le FvW circule dans le plasma sous forme de multimères de taille variant de 500 à approximativement 20 000 kDa. Le FvW est synthétisé à partir d'un précurseur de 260 kDa (pro-FvW) qui est transformé en dimère de façon intracellulaire. Les dimères subissent une glycosylation avant d'être relâchés dans le plasma, où une autre transformation en multimères se produit.

Inactivation virale

Le risque que ces produits puissent transmettre des agents infectieux a été réduit grâce à une sélection des donneurs de plasma en fonction de leurs antécédents en ce qui concerne leur exposition à certains virus, à l'exécution de tests visant le dépistage de certaines infections virales courantes ainsi qu'à l'utilisation d'étapes d'inactivation ou d'élimination de certains virus dans le cadre du processus de fabrication.

Pour assurer la stérilité du produit, Humate-P® devrait être administré dans les 3 heures après la reconstitution.

Le procédé de fabrication de Humate-P® comprend plusieurs étapes qui réduisent le risque de transmission des virus. La capacité du processus de fabrication à réduire la présence de virus a été évaluée au cours d'une série d'expériences de contamination contrôlées *in vitro*. Les étapes étudiées étaient :

- 1) la cryoprécipitation;
- 2) l'étude combinée de l'adsorption sur Al(OH)₃, la précipitation à la glycine et la précipitation au NaCl
- 3) la pasteurisation en solution aqueuse pendant 10 heures à 60°C et
- 4) la précipitation à la glycine et au NaCl.

La réduction virale cumulative totale allait de 7,3 à $\geq 13,0 \log_{10}$ telle que présentée dans le Tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11 : Valeur moyenne des facteurs de réduction virale

Virus étudié	Cryoprécipitation (n) ^a [Log ₁₀ ± σ]	Adsorption sur Al(OH) ₃ / précipitation à la glycine / précipitation au NaCl (n) ^a [Log ₁₀ ± σ]	Pasteurisation (n) ^a [Log ₁₀ ± σ]	Précipitation au NaCl et à la glycine [Log ₁₀ ± σ]	Lyophilisation (n) ^a [Log ₁₀ ± σ]	Réduction virale globale [Log ₁₀ ± σ] [*]
Virus à enveloppe						
HIV	N.D.	3,8 ± 0,2 (5)	≥ 6,4 (6)	2,01 ± 0,4 (5)	N.D.	≥ 12,2
BVDV	N.D.	2,8 ± 0,4 (5)	≥ 8,9 (10)	1,3 ± 0,2 (5)	N.D.	≥ 13,0
PRV	1,6 ± 0,3 (2)	3,9 ± 0,6 (7)	4,7 ± 0,4 (10)	1,6 ± 0,3 (5)	N.D.	11,8 ± 0,7
VNO	N.D.	N.D.	≥ 7,8	N.D.	N.D.	N.E.
Virus non-enveloppés						
VHA		2,3 ± 0,3 (6)	4,2 ± 0,4 (6)	1,1 ± 0,3 (5)	1,3 ± 0,2 (14)	8,9 ± 0,6
CPV	1,9 ± 0,5 (7)	3,0 ± 0,4 (6)	1,1 ± 0,2 (9)	1,3 ± 0,4 (5)	N.D.	7,3 ± 0,8
PV B19	N.D.	N.D.	≥ 3,9	N.D.	N.D.	N.E.

N.D. : Non disponible; N.E.: Non établi.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

BVDV : Virus de la diarrhée bovine : utilisé comme modèle pour le VHC et le VNO.

PRV : Virus de la pseudo-rage : utilisé comme modèle pour les virus enveloppés de grande taille à ADN (ex. virus de l'herpès).

VNO : Virus du Nil occidental.

VHA : Virus de l'hépatite A.

CPV : Parvovirus canin : utilisé comme modèle pour le parvovirus B19.

PV B19 : Parvovirus B19.

^a. nombre d'expériences concernant les conditions de fabrication utilisé pour l'évaluation

^{*} Calcul de l'écart-type (σ) applicable seulement lorsqu'un écart-type pour tous les facteurs individuels a pu être calculé.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Innocuité de Humate-P® lors du contrôle des saignements chez les patients atteints de la MvW

L'efficacité clinique de Humate-P® pour la maîtrise des saignements chez les patients atteints de la MvW a été établie lors d'un examen rétrospectif des données sur l'innocuité et l'efficacité cliniques obtenues auprès de 97 patients canadiens souffrant de la MvW et ayant reçu le produit en vertu du Programme d'accès aux drogues de traitement d'urgence. Le schéma posologique et la durée du traitement étaient laissés à la discrétion du professionnel de la santé.

Humate-P® a été administré à 97 patients dans le cadre de 530 traitements : 73 d'entre eux étaient motivés par une intervention chirurgicale, 344 visaient le traitement d'un saignement et 20 autres, la prophylaxie d'un saignement. Dans la majorité des 93 autres cas, on a eu recours au produit dans le cadre d'interventions dentaires, de démarches diagnostiques, de traitements prophylactiques précédant une intervention ou de l'administration d'une dose d'essai.

Résultats d'étude

On présente, au Tableau 12, un sommaire du nombre de patients et d'épisodes de saignement traités selon le type de la MvW, accompagnés du taux d'efficacité obtenu. Certains patients ont subi plus d'un épisode de saignement pendant l'étude. On a jugé l'efficacité excellente ou bonne dans 100 % des épisodes de saignement traités chez les patients atteints de la MvW de type 1 (13 patients, 32 périodes), 2A (2 patients, 17 périodes) et 2B (10 patients, 60 épisodes). Chez les patients atteints de la MvW de type 3, l'efficacité a été jugée excellente ou bonne dans 95 % des épisodes de saignement (198 épisodes sur 208); en ce qui a trait aux 5 % des épisodes de saignement restant (10 épisodes sur 208), la réponse s'est révélée médiocre ou nulle. Trois des 21 patients atteints de la MvW de type 3 ont subi au moins un épisode de saignement lors de laquelle la réponse a été considérée médiocre ou nulle.

Tableau 12 : Sommaire du taux d'efficacité obtenu lors d'épisodes de saignement – Tous les patients

	Diagnostic							
	MvW de type 1		MvW de type 2A		MvW de type 2B		MvW de type 3	
Nombre de patients	13		2		10		21	
Excellent ou bon	13	100%	2	100%	10	100%	18	86%
Médiocre ou nul	-	-	-	-	-	-	3	14%
Nombre d'épisodes	32		17		60		208	
Excellent ou bon	32	100%	17	100%	60	100%	198	95%
Médiocre ou nul	-	-	-	-	-	-	10	5%

Remarque : 13 patients atteints de la MvW de type 1 ont subi 32 épisodes, 2 patients atteints de la MvW de type 2A ont subi 17 épisodes, etc.

Pour ce qui est de l'emploi chez les patients pédiatriques, on présente au Tableau 13 un sommaire du nombre de patients et d'épisodes de saignement traités selon le type de la MvW ainsi que le taux d'efficacité obtenu. On a jugé l'efficacité excellente ou bonne dans 100 % des épisodes de saignement traités chez les nourrissons (types 2A et 3), chez les enfants (types 1, 2A et 2B) et chez les adolescents (types 1 et 2B). Chez les enfants et les adolescents atteints de la MvW de type 3, l'efficacité a été jugée excellente ou bonne dans 90 % (74 épisodes sur 82) et 96 % (43 épisodes sur 45) des épisodes de saignement, respectivement. La réponse s'est révélée médiocre ou nulle dans les cas restants, c'est-à-dire 10 % (8 épisodes sur 82) et 4 % (2 épisodes sur 45) des épisodes de saignement, respectivement.

Tableau 13 : Sommaire du taux d'efficacité obtenu lors d'épisodes de saignement chez les patients pédiatriques

	Diagnostic							
	MvW de type 1		MvW de type 2A		MvW de type 2B		MvW de type 3	
Nombre de patients	4		2		5		12	
Excellent ou bon	4	100%	2	100%	5	100%	9	75%
Médiocre ou nul	-	-	-	-	-	-	3	25%
Nombre d'épisodes	8		17		22		138	
Excellent ou bon	8	100%	17	100%	22	100%	128	93%
Médiocre ou nul	-	-	-	-	-	-	10	7%

On présente, au Tableau 14, les renseignements posologiques visant les épisodes de saignement chez l'ensemble des patients. La dose quotidienne médiane, par perfusion, de Humate-P® était de 69,1 UI de FvW/kg (intervalle : 11,9 à 222,8) pour les interventions chirurgicales; de 55,3 UI de FvW/kg (intervalle : 17,1 à 227,5) pour les épisodes de saignement; de 41,6 UI de FvW/kg (intervalle : 34,6 à 81,0) pour le traitement prophylactique et de 51,6 UI de FvW/kg (intervalle : 7,7 à 225,0) pour les « autres » événements. Des valeurs posologiques médianes similaires ont été obtenues pour le traitement des épisodes de saignement chez les patients atteints de la MvW de type 1, 2B ou 3. La dose médiane de Humate-P® administrée à ces patients allait de 45 à 55 UI de FvW/kg. Cependant, la dose médiane administrée aux patients atteints de la MvW de type 2A (17 traitements) était légèrement plus élevée : environ 70 UI de FvW/kg. Cette étude démontra que la majorité des traitements étaient complétés en 2 ou 3 jours. Environ 26 % (83 sur 318) des épisodes de saignement ont eu recours à un traitement se prolongeant d'une journée suivant l'administration de la dose initiale.

Tableau 14 : Sommaire des renseignements posologiques visant les épisodes de saignement

		TYPE/LOCALISATION				
		Appareil digestif	Nez + bouche + pharynx	Téguments	Appareil génital féminin	Appareil locomoteur
Nombre d'épisodes (patients)¹		49 (14)	130 (29)	22 (11)	9 (4)	108 (22)
Nbre de doses d'attaque²		37	127	22	7	107
Dose de charge (UI de FvW /kg)	Moyenne	62,1	66,9	73,4	88,5	50,2
	ET	31,1	24,3	37,7	28,3	24,9
Nbre de doses d'entretien		250	55	4	15	121
Dose d'entretien (UI de FvW/kg)	Moyenne	61,5	67,5	56,5	74,5	63,8
	ET	38,0	22,4	63,3	17,7	28,8
Nbre de jours de traitement par épisode	Moyenne	4,6	1,4	1,1	2,8	2,0
	ET	3,6	1,2	0,4	2,9	1,9
NOMBRE DE PERFUSIONS/JOUR						
Jour 1 ³	Nbre d'épisodes (patients)	49 (14)	130 (29)	22 (11)	9 (4)	108 (22)
Jour 2	Nbre d'épisodes (patients)	41 (13)	12 (9)	3 (3)	1 (1)	26 (15)
Jour 3	Nbre d'épisodes (patients)	25 (12)	9 (6)	-	3 (2)	18 (10)

¹ Un même patient peut avoir subi plusieurs épisodes de saignement.

² Nombre de perfusions dont on connaît la dose par kg de poids corporel – La dose de charge est définie comme étant la première dose administrée à un patient dans le cadre du traitement d'une épisode.

³ Jour 1 = Premier jour de traitement.

Sécurité et innocuité de Humate-P® chez les patients atteints de la MvW devant subir une intervention chirurgicale

Deux études cliniques, une aux États Unis et l'autre en Europe, ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Humate-P® chez des patients atteints d'hémophilie ou de la MvW devant subir une intervention chirurgicale. L'évaluation pharmacocinétique fût réalisée dans chaque étude afin de permettre d'individualiser la posologie.

L'étude américaine évalua l'innocuité et l'efficacité de Humate-P® chez 35 patients (21 femmes et 14 hommes) atteints de la MvW et devant subir une intervention chirurgicale. Les patients étaient âgés entre 3 et 75 ans (âge moyen = 32,9 ans); 7 d'entre eux étaient âgés de 15 ans ou moins et 2 autres étaient âgés de 65 ans ou plus. Douze patients souffraient du type 1 de la MvW, 2 du type 2A, 3 du type 2B, 5 du type 2M et 13 du type 3. Vingt-huit des interventions chirurgicales furent considérées comme majeures (ex. : remplacement d'une articulation, chirurgie intracrânienne, extraction de plusieurs dents, cholécystectomie laparoscopique); 4, comme mineures (ex. : installation d'un système d'accès intraveineux) et 3 patients eurent

recours à une chirurgie orale*. Sept des 13 patients atteints du type 3 de la MvW ont subi une intervention chirurgicale majeure.

Les 15 premiers patients reçurent une dose de charge correspondant à 1,5 fois la dose totale (définie comme étant la dose prévue permettant d'atteindre un taux plasmatique en FvW:CoFR de 100 UI/dl telle que déterminée à partir du recouvrement *in vivo* (RIV) et du taux plasmatique initial en FvW:CoFR calculés chez chacun des patients); la dose de charge ne changea pas en fonction du type de chirurgie pratiquée (i.e. majeur, mineur ou oral). Les 20 autres patients furent traités avec une dose basée sur leur évaluation pharmacocinétique individuelle et qui permettait d'atteindre des taux plasmatiques maximums de 80 à 100 UI/dl pour une chirurgie majeure, 50 à 60 UI/dl pour une chirurgie mineure ou orale. Tel que déterminé par leur demi-vie individuelle du FvW:CoFR, tous les patients reçurent une dose de maintien initiale 6, 8 ou 12 heures après la chirurgie; celle-ci correspondait à 0,5 fois la dose totale. Les doses de maintien subséquentes furent ajustées en fonction de la mesure régulière des taux plasmatiques minimums du FvW:CoFR et du FVIII:C. La durée médiane de traitement était de 1 journée (intervalle : 1 à 2 jours) pour les chirurgies orales; 5 jours (intervalle : 3 à 7 jours) pour les chirurgies mineures et 5,5 jours (intervalle : 2 à 26 jours) pour les chirurgies majeures.

L'étude européenne évalua également l'innocuité et l'efficacité de Humate-P® chez 27 patients (18 femmes et 9 hommes) atteints de la MvW et devant subir une intervention chirurgicale. Cette étude n'avait pas d'hypothèse prédéterminée afin d'évaluer l'efficacité hémostatique. Les patients étaient âgés entre 5 et 81 ans (âge médian = 46 ans); 1 patient était âgé de 5 ans et 5 autres étaient âgés de plus de 65 ans. Dix patients souffraient du type 1 de la MvW, 9 du type 2A, 1 du type 2M et 7 du type 3. Seize des interventions chirurgicales furent considérées comme majeures (ex. : remplacement d'une articulation, hystérectomie, extraction de plusieurs dents, cholécystectomie laparoscopique, annexectomie laparoscopique et excision d'un carcinome baso-cellulaire). Six des sept patients atteints du type 3 de la MvW ont subi une intervention chirurgicale majeure.

La posologie fut déterminée de façon individuelle en se basant sur l'évaluation pharmacocinétique réalisée avant la chirurgie. La durée médiane de traitement était de 3,5 jours (intervalle : 1 à 17 jours) pour les chirurgies mineures et de 9 jours (intervalle : 1 à 17) pour les chirurgies majeures.

Résultats d'étude

L'efficacité de Humate-P® à rétablir l'hémostase normale a été évaluée lors de l'étude américaine et de l'étude européenne. L'évaluation fut réalisée à la fin de la chirurgie, 24 heures après la dernière administration de Humate-P® ainsi qu'à la fin de l'étude (14 jours après la chirurgie). Les investigateurs ont jugé l'efficacité de Humate-P® à la fin de l'étude, chez les patients pour qui des données étaient disponibles, comme étant « efficace » (excellente ou bonne) dans 32 (91,4%) (IC 95% : 78,5% à 97,6%) des 35 patients de l'étude américaine et dans 25 (96%) (IC 95% : 82% à 99,8%) des 26 patients de l'étude européenne pour lesquels des données étaient disponibles.

Dans l'étude américaine, l'efficacité hémostatique a été jugée par les investigateurs comme étant excellente ou bonne pour tous les patients ayant subi une intervention chirurgicale. Dans l'étude européenne, l'efficacité hémostatique; évaluée à la fin de l'étude (au jour 14), a également été jugée excellente ou bonne par les investigateurs, et ce, dans tous les cas.

Un résumé de l'efficacité hémostatique globale de Humate-P® lors de la prévention des saignements chez les patients participant dans l'étude américaine ou dans l'étude européenne est présenté au Tableau 15. Humate-P® s'est avéré efficace dans la prévention des saignements excessifs pendant ou après une intervention chirurgicale.

Tableau 15 : Évaluation globale, par les investigateurs, de l'efficacité hémostatique lors des études américaine et européenne.

	Nombre de patients	Évaluation hémostatique	
		Efficace (Excellente / bonne)	IC 95% pour la portion dite Efficace*
Étude américaine [#]	35	35 (100%)	91.3% – 100%
Étude européenne [§]	27	26 (96.3%)	82.5% – 99.8%

*IC 95% selon Blyth-Still-Casella.

[#] L'efficacité hémostatique globale a été évaluée 24 heures après la dernière administration de Humate-P® ou 14 jours après la chirurgie, selon laquelle de ces deux périodes avait lieu en premier.

[§] L'efficacité hémostatique globale n'a pas été définie de façon prospective dans l'étude européenne; les données d'efficacité présentées correspondent à l'évaluation la moins favorable attribuée par un investigateur au cours de la période entre la fin de la chirurgie jusqu'au jour 14.

Lors de l'étude américaine, toutes les évaluations d'efficacité ont été révisées par un comité indépendant de surveillance de la sécurité et des données (Data and Safety Monitoring Board en anglais). Ce comité était en accord avec l'évaluation globale de l'efficacité hémostatique de l'investigateur pour l'ensemble des patients sauf deux (desquels aucun n'était atteint du type 3 de la MvW). D'après leur révision, le comité a jugé l'efficacité hémostatique comme « efficace » dans 33 (94,3%) (CI 95% : 81,1% à 99,0%) des 35 patients.

La médiane de la perte de sang réelle estimée au cours de l'étude américaine n'excéda pas la perte de sang médiane prévue, peu importe le type de chirurgie. Le Tableau 16 présente les pertes de sang médianes prévues et les pertes de sang médianes réelles estimées lors de l'étude américaine.

Tableau 16 : Pertes de sang prévues et réelles lors d'interventions chirurgicales dans le cadre de l'étude américaine.

Pertes de sang estimée	Chirurgie orale (n=3)	Chirurgie mineure (n=4)	Chirurgie majeure (n=28)	Total (n=35)
Prévue – Médiane (intervalle) en ml	10 (5-50)	8 (0-15)	50 (0-300)*	20 (0-300)*
Réelle – Médiane (intervalle) en ml	3 (0-15)	3 (0-10)	26 (0-300)†	18 (0-300)†

*Information manquante pour 1 patient.

† Information manquante pour 5 patient.

Dans l'étude américaine, 4 patients ont reçu des transfusions : 3 en relation à des effets indésirables et 1 à la suite d'une anémie préexistante. Dans l'étude européenne, 1 patient a reçu des transfusions pour le traitement d'une anémie préexistante.

Innocuité virale

Des données cliniques attestant de l'innocuité virale de Humate-P® ont été obtenues par le biais d'autres études. Une étude a été réalisée chez 67 patients, dont 31 ont été jugés évaluables quant à l'innocuité virale. Dans une autre étude, un total de 32 lots de Humate-P® ont été administrés à une cohorte de 26 patients atteints d'hémophilie ou de la MvW et qui

n'avaient jamais reçu de produits sanguins. Les marqueurs de l'hépatite B et les enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) ont été vérifiés à intervalles réguliers, conformément aux recommandations de l'*International Committee on Thrombosis and Hemostasis*. Finalement, une étude rétrospective a été réalisée chez 155 patients.

Résultats d'étude

Les résultats de l'étude portant sur 67 patients démontrent que tous les patients évaluables (31 sur 67) qui ont reçu Humate-P® sont demeurés négatifs à l'égard de l'antigène HBs. Aucun des 31 patients n'a développé d'hépatite B ni n'a montré de signes cliniques d'hépatite NANB.

Les résultats de l'étude portant sur 26 patients n'ont pas mis en lumière de hausse significative des enzymes hépatiques au cours d'une période d'observation allant de 2 à 12 mois. Les 10 patients qui n'avaient pas été vaccinés auparavant sont demeurés séronégatifs à l'égard des marqueurs du virus de l'hépatite B de même qu'à l'égard des marqueurs du virus de l'hépatite A, du CMV, du virus d'Epstein-Barr et du VIH. Aucun patient n'a présenté de signe de maladie infectieuse.

Dans l'étude rétrospective sur 155 patients, ces derniers sont tous demeurés séronégatifs à l'égard de l'anticorps anti-VIH-1, et ce, pendant 4 mois à 9 ans après l'administration initiale du produit. Soixante-sept de ces patients ont également subi des tests de dépistage des anticorps anti-VIH-2, lesquels se sont toujours révélés négatifs.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet.

14.3 Immunogénicité

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Chez le chien, Humate-P®, complexe du facteur antihémophilique/facteur von Willebrand (humain) est toléré lorsqu'administré à des doses successives totalisant 175 U/kg.

Les souris et les rats ont toléré une dose intraveineuse unique de 50, 100 et 200 U/kg, ceux-ci n'ont démontré aucun signe d'effets indésirables. Chez les lapins une dose intraveineuse unique de 100 U/kg n'a eu aucun effet délétère.

Une administration de 3 ml de la préparation contenant 25 U/ml, injectée lentement dans la veine périphérique de l'oreille bloquée chez les lapins, n'a causé aucun effet local.

Des études menées à long terme chez les animaux sont impossibles étant donné le développement de l'anaphylaxie, probablement à cause de la protéine étrangère étant administrée.

Cancérogénicité:

Les études de cancérogénicité/mutagénicité ne peuvent pas être raisonnablement réalisées dans des modèles animaux conventionnels en raison du développement d'anticorps suite à

l'application de protéines humaines hétérologues.

Génotoxicité:

Aucune étude n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel mutagène du complexe du facteur antihémophilique / facteur de von Willebrand (humain).

Toxicologie pour la reproduction et le développement:

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue de déterminer si le complexe du facteur antihémophilique / facteur de von Willebrand (humain) a des répercussions sur la fertilité.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

HUMATE-P®

Complexe du facteur antihémophilique / facteur de von Willebrand (humain)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Humate-P®** 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 **Humate-P®**.

Mises en garde et précautions importantes

- Des accidents thromboemboliques graves ont été signalés chez des patients atteints de la maladie de von Willebrand recevant un traitement de substitution du facteur de coagulation. Avant d'utiliser Humate-P®, consultez votre professionnel de la santé afin d'identifier les facteurs de risque connus.
- Parce que Humate-P® est fabriqué à partir de sang humain, il peut y avoir un risque de transmission d'agents infectieux, tel le virus du VIH ou de l'hépatite. Le risque a été réduit à l'aide de la vérification de la présence de certains virus chez les donneurs de plasma, par l'exécution de tests visant le dépistage de certaines infections virales courantes et par l'inactivation ou l'élimination de certains virus au cours du processus de fabrication.

Pour quoi Humate-P® est-il utilisé?

- Humate-P® est un médicament destiné à soigner les personnes adultes atteintes d'hémophilie classique (hémophilie A).
- Humate-P® sert également à traiter les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand (MvW).

Comment Humate-P® agit-il?

L'hémophilie A est un désordre héréditaire de la coagulation sanguine lié à la déficience de l'activité antihémophilique du facteur VIII (Facteur VIII). Cette déficience peut entraîner des saignements dans les articulations, les muscles ou les organes internes.

La MvW est causée par des anomalies quantitatives ou qualitatives du facteur de von Willebrand (FvW), une protéine présente dans le sang et qui permet l'adhésion des plaquettes aux parois des vaisseaux sanguins afin de stopper les saignements et de permettre la coagulation.

Humate-P® est une combinaison de deux protéines qu'on retrouve dans le sang : le facteur antihémophilique (FVIII) et le facteur de von Willebrand (FvW). Ces deux facteurs sont utiles à votre corps afin de lui permettre de réagir adéquatement lors de saignements. L'administration de Humate-P® se traduit par une augmentation des niveaux de ces facteurs dans le sang.

Quels sont les ingrédients dans Humate-P®?

Ingrédients médicinaux :

Humate-P® est une combinaison de deux protéines présentes dans le sang : le facteur antihémophilique (FVIII) et le facteur de von Willebrand (FvW).

Ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non actifs contenus dans la poudre lyophilisée sont l'albumine, la glycine, le citrate de sodium et le chlorure de sodium.

Humate-P® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Humate-P® est un médicament injectable administré par perfusion intraveineuse (i.e. injecté dans une veine). Ce produit est disponible dans des flacons à usage unique sous forme de poudre lyophilisée et pasteurisée. L'activité en facteur VIII (UI de FVIII) et en facteur de von Willebrand (UI de FvW) est indiquée, en unités internationales, sur la boîte et sur l'étiquette de chaque flacon.

Ne prenez pas Humate-P® si :

Vous avez eu, dans le passé, des réactions allergiques sévères à celui-ci, aux immunoglobulines ou tout ingrédient entrant dans sa composition.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Humate-P®, 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 êtes enceinte ou si vous allaitez;
- Votre groupe sanguin est A, B ou AB;
- Vous recevez présentement tout produit dérivé du sang ou du plasma humain, dans lequel cas vous devriez être vacciné de façon appropriée.

Autres mises en garde à connaître :

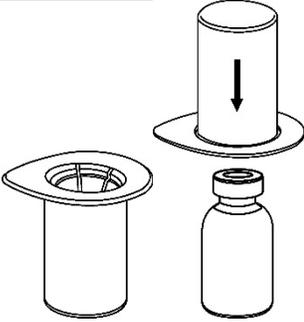
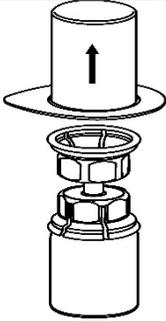
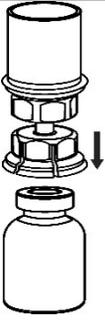
N'utilisez pas Humate-P® pour le traitement d'autres déficiences en facteurs de coagulation tels les facteurs II, VII, IX et X.

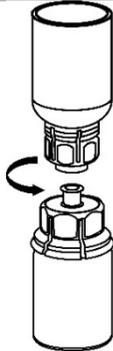
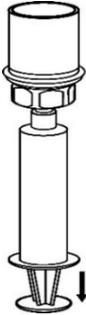
Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec Humate-P® :

- Bien qu'il n'y ait aucune interaction connue entre Humate-P® et d'autres produits (médicament, aliment ou herbe médicinale), vous devriez avertir votre professionnel de la santé si vous utilisez tout autre médicament ou produit naturel. Vous devriez également aviser votre professionnel de la santé avant de procéder à des analyses de laboratoire.

Comment prendre Humate-P® :

A	ÉTAPES DE RECONSTITUTION	
1	S'assurer que Humate-P® et son flacon de diluant sont à la température ambiante avant la perfusion.	
2	Retirer les capuchons du flacon de Humate-P® et du flacon de diluant, afin d'exposer la partie centrale du bouchon de caoutchouc.	
3	Essuyer à l'aide d'une solution aseptique, tels que des tampons imbibés d'alcool, le bouchon de caoutchouc de chacun des flacons. Laisser sécher les bouchons avant d'ouvrir l'emballage du nécessaire de transvasement Mix2Vial®.	
4	Ouvrir l'emballage de Mix2Vial® en retirant le couvercle pelable (Fig. 1). Garder Mix2Vial® dans son emballage transparent afin de préserver sa stérilité. Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre Mix2Vial®, en le gardant dans son emballage, et fixer la partie bleue de ce dernier au capuchon du flacon de diluant (Fig. 2).	 <p>Figure 1 Figure 2</p>
5	Tout en tenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l'emballage transparent dans lequel se trouve Mix2Vial® en prenant garde de ne retirer que l'emballage et non le nécessaire de transvasement Mix2Vial® (Fig. 3).	 <p>Figure 3</p>
6	Avec le flacon de Humate-P® reposant de façon stable sur une surface, inverser le flacon de diluant, auquel est attaché le nécessaire de transvasement, et fixer la partie transparente de Mix2Vial® au bouchon du flacon de Humate-P® (Fig. 4). Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon de Humate-P®.	 <p>Figure 4</p>

<p>7</p>	<p>Tout en gardant les deux flacons reliés l'un à l'autre, faire tourner doucement le flacon de produit afin de s'assurer que ce dernier est complètement dissout (Fig. 5). Ne pas agiter le flacon.</p>	 <p>Figure 5</p>
<p>8</p>	<p>À l'aide d'une main, tenir la partie transparente du nécessaire de transvasement Mix2Vial® et de l'autre, tenir la partie bleue de Mix2Vial®. Dévisser les deux parties du nécessaire de transvasement (Fig. 6).</p>	 <p>Figure 6</p>
<p>9</p>	<p>Aspirer de l'air dans une seringue stérile vide. En gardant le flacon de Humate-P® à la verticale, visser la seringue au nécessaire Mix2Vial®. Injecter l'air contenu dans la seringue dans le flacon de produit. Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, inverser le tout et aspirer le concentré dans la seringue en tirant lentement sur le piston de la seringue (Fig. 7).</p>	 <p>Figure 7</p>
<p>10</p>	<p>Maintenant que le concentré a été transféré dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston orienté vers le bas) et dévisser la seringue du nécessaire de transvasement Mix2Vial® (Fig. 8). Fixer la seringue à un nécessaire de ponction veineuse.</p>	 <p>Figure 8</p>

11	Si le même patient doit recevoir plus d'un flacon de Humate-P [®] , le contenu de deux flacons peut être aspiré dans une même seringue. Il faut utiliser un nécessaire de transvasement Mix2Vial [®] , non-utilisé, différent pour chaque flacon.
12	La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Après la filtration/le prélèvement, le produit reconstitué doit être inspecté à l'œil nu pour y déceler toute particule ou décoloration avant l'administration. Même si le mode d'emploi de la procédure de reconstitution est suivi avec précision, il n'est pas rare d'observer quelques flocons ou particules restants. Le filtre inclus dans le dispositif Mix2Vial [®] retire ces particules complètement. La filtration n'influence pas les calculs de posologie. Ne pas utiliser les solutions visiblement turbides ou les solutions contenant encore des flocons ou des particules après la filtration.

Ne pas réfrigérer après sa reconstitution. Afin de conserver la stérilité du produit, Humate-P[®] devrait être administré dans les 3 heures suivant sa reconstitution.

Dose habituelle :

La quantité de facteur von Willebrand et de facteur VIII nécessaire et la durée de traitement dépendent de plusieurs facteurs tels que votre poids corporel, la sévérité de votre maladie, le site et l'intensité de l'hémorragie et le besoin de prévenir une hémorragie au cours d'une opération ou d'une intervention.

Si Humate-P[®] vous a été prescrit pour l'auto-administration, votre professionnel de la santé s'assura que vous recevrez une formation adéquate pour apprendre comment vous l'injecter et vous informera de votre dose.

Surdosage :

Il n'existe aucun symptôme de surdosage connu avec Humate-P[®], complexe facteur antihémophilique/facteur von Willebrand humain.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Humate-P[®], contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Prenez la dose suivante immédiatement et continuez à intervalles réguliers selon les conseils de votre professionnel de la santé. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Humate-P[®]?

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

Humate-P[®] est habituellement bien toléré. Parmi les effets indésirables associés à Humate-P[®] notons des frissons, des bouffées de chaleur, des sensations anormales telles des sensations d'engourdissement ou de brûlure.

Consultez un professionnel de la santé immédiatement si vous croyez avoir l'une des réactions suivantes :

- urticaire, serrement au niveau de la poitrine ou démangeaisons
- douleur au niveau des jambes ou des extrémités
- oedème
- saignements inhabituels
- douleur abdominale

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 soupçonnés 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.

Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, Inc. tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :

AdverseReporting@CSLBehring.com

Entreposage :

Lorsqu'il est conservé au réfrigérateur ou à une température ambiante, de +2°C à +25°C, Humate-P® est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Éviter le gel, qui pourrait endommager le contenant de diluant.

N'utilisez pas le produit une fois la date de péremption dépassée. Conservez le flacon de Humate-P® dans sa boîte lorsque vous ne l'utilisez pas.

Humate-P® est fourni dans des flacons à usage unique. Il ne contient aucun agent de conservation, par conséquent toute portion inutilisée doit être éliminée immédiatement après l'administration du produit.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Humate-P®:

- 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 (www.cslbehring.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-773-7721.

Le présent dépliant a été rédigé par CSL Behring Canada, Inc.

Dernière révision: 2025, JUIN, 03