

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**RiaSTAP®**

**Concentré de fibrinogène (humain), FCH**

Poudre lyophilisée pour reconstitution et perfusion

De 900 à 1300 mg de fibrinogène/flacon

**CSL Behring Canada, Inc.**  
55, rue Metcalfe, bureau 1460  
Ottawa (Ontario)  
K1P 6L5

Date de révision : le 26 mars 2020

Date d'approbation : le 27 mai 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 237751

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE.....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	15
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>16</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	16
ESSAIS CLINIQUES .....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	19
RÉFÉRENCES.....	23
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>25</b>

## RiaSTAP®

Concentré de fibrinogène (humain), FCH

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée pour reconstitution et perfusion (1 g/flacon; après reconstitution avec 50 mL d'Eau stérile pour préparations injectables, environ 20 mg/mL)	Albumine humaine, chlorhydrate de L-arginine, chlorure de sodium, citrate de sodium <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

#### DESCRIPTION

RiaSTAP, Concentré de fibrinogène (humain) (FCH), est un concentré de fibrinogène humain pasteurisé, dépourvu d'agent de conservation et lyophilisé. Dérivé de plasma humain, il est présenté sous forme de poudre blanche à reconstituer avec de l'Eau stérile pour préparations injectables (incluse). RiaSTAP doit être administré par voie intraveineuse (i.v.) à une vitesse de perfusion maximale de 5 mL par minute.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RiaSTAP Concentré de fibrinogène (humain) (FCH), est indiqué pour :

- Le traitement de la déficience congénitale en fibrinogène qui comprend l'afibrinogénémie et l'hypofibrinogénémie.

#### Gériatrie (> 65 ans) :

Veillez consulter la sous-rubrique **Populations particulières** trouvée sous la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

## Pédiatrie (< 16 ans) :

Veillez consulter la sous-rubrique **Populations particulières** trouvée sous la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

## CONTRE-INDICATIONS

Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Il existe un risque de thrombose lorsque les patients présentant une déficience congénitale sont traités avec un concentré de fibrinogène humain, particulièrement en cas de traitement à dose élevée ou d'administrations répétées.

### Généralités

RiaSTAP Concentré de fibrinogène (humain) (FCH), est dérivé de plasma humain. Pour tout médicament fabriqué à partir de plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ce risque s'applique à tous les virus et agents pathogènes, inconnus ou d'apparition récente.

Compte tenu de l'efficacité des mesures de dépistage au moment des dons et des étapes d'inactivation et d'élimination virales du procédé de fabrication, il y a lieu de conclure que toutes les mesures prises pendant la production de RiaSTAP sont efficaces pour ce qui est des virus enveloppés, tels que le VIH, le VHB et le VHC, de même que pour le VHA, virus non-enveloppés. Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée pour ce qui est des virus non-enveloppés, tels que le parvovirus B19. Une infection au parvovirus B19 peut être grave chez la femme enceinte (infection fœtale) et chez les sujets atteints d'un déficit immunitaire ou présentant un accroissement de l'érythropoïèse (p. ex., anémie hémolytique).

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être généralement envisagée chez les patients recevant régulièrement ou de façon réitérée des produits dérivés du plasma humain.

Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit lors de chaque administration de RiaSTAP afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit. Dans tous les cas, si le médecin croit qu'une infection a pu être transmise par le biais du produit, il doit en informer CSL Behring (CSLB) en composant le **1-613-783-1892**. Le médecin doit discuter avec le patient des risques et des avantages du produit.

## **Réactions allergiques**

Des réactions allergiques peuvent se produire. En présence de symptômes d'allergie ou des premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité (urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie), cesser immédiatement l'administration du médicament. Les mesures thérapeutiques dépendent du type et de la gravité de la réaction.

## **Hématologique**

Administrer RiaSTAP avec prudence aux patients ayant des antécédents de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, de thrombose artérielle ou d'hépatopathie, car il y a chez ces patients un risque de thrombose.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes et qui allaitent :**

L'innocuité de RiaSTAP chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Des études chez l'animal n'ont pas été menées afin d'évaluer l'innocuité sur les plans suivants : reproduction, développement embryofœtal, déroulement de la gestation et développement périnatal ainsi que postnatal. Les bienfaits et les risques d'administrer RiaSTAP aux femmes enceintes et celles qui allaitent doivent être soupesés soigneusement.

### **Pédiatrie (< 16 ans) :**

Des sujets de moins de 16 ans ont participé aux études sur RiaSTAP. L'étude en pharmacocinétique comptait 2 enfants (8 et 11 ans) et 3 adolescents (12, 14 et 16 ans). Les sujets de moins de 16 ans (n = 4), ont présenté une demi-vie plus courte ( $69,9 \pm 8,5$  h) et une clairance plus rapide ( $0,7 \pm 0,1$  mg/L) que les adultes (demi-vie :  $82,3 \pm 20,0$  h; clairance :  $0,53 \pm 0,1$  mg/L). Le nombre de sujets de moins de 16 ans dans cette étude limite l'interprétation statistique.

Administrer ce médicament avec précaution aux nouveau-nés en raison du risque de thrombose.

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

L'innocuité de RiaSTAP chez les personnes âgées n'a pas été étudiée, car les sujets de ce groupe d'âge n'étaient pas assez nombreux pour que l'on puisse déterminer s'ils répondaient au médicament différemment des sujets plus jeunes.

## **Surveillance et essais de laboratoire**

La détermination du taux de fibrinogène du patient à l'aide d'une méthode appropriée – p. ex., dosage de Clauss – avant et pendant le traitement par RiaSTAP afin d'éviter le surdosage est recommandée.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables à un médicament**

Les effets indésirables les plus graves observés après un traitement par RiaSTAP Concentré de fibrinogène (humain) (FCH), au cours des essais cliniques ou de la surveillance après commercialisation ont été les réactions allergiques ou de type anaphylactique et les épisodes thromboemboliques, notamment infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde et thrombose artérielle (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les effets indésirables les plus couramment rapportés pendant les essais cliniques ou lors de la surveillance après commercialisation suivant un traitement par RiaSTAP ont été les réactions allergiques et les réactions générales, telles que frissons, fièvre, nausées et vomissements.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Le profil d'innocuité général de RiaSTAP a été dressé à partir des données d'innocuité normalisées provenant de l'essai pivot, associées aux données tirées des quatre essais cliniques connexes et du compte rendu de l'enquête clinique.

RiaSTAP a été bien toléré lors de l'essai pivot. Les effets indésirables ont été rapportés sans égard au lien de cause à effet et, pendant cet essai, on n'a signalé aucun effet indésirable apparu pendant le traitement (EIAT) lié à la perfusion ni autre EIAT important. On a observé des EIAT chez 2 sujets sur 15 seulement, et aucun d'entre eux n'a été confirmé par les chercheurs comme étant lié au médicament à l'étude, comme étant grave ou comme ayant conduit au retrait du sujet de l'étude. Tous les EIAT ont été d'intensité légère. Les 2 sujets chez lesquels on a noté des EIAT ont subi 4 manifestations (épistaxis, symptômes de reflux gastro-œsophagien, céphalées et douleurs). Seulement 1 EIAT (céphalée) s'est manifesté dans un délai de 72 heures après la fin de la perfusion; tous les autres sont survenus de 10 à 13 jours après la fin de la perfusion.

Au cours des essais connexes, très peu de sujets (118) ont eu des effets indésirables. Il s'agissait, dans la plupart des cas, d'effets légers. On a fait état de 1 effet indésirable grave chez 1 patient qui a développé une thrombose veineuse et une embolie pulmonaire non mortelle, non pas pendant l'essai, mais pendant la surveillance. Des effets indésirables possiblement liés au traitement ont été signalés chez 4 sujets (fièvre, dyspnée, étourdissements avec tension artérielle de 110/70 mmHg et température élevée). Un patient a subi une réaction anaphylactique réversible avec hypotension grave, cyanose des lèvres et des extrémités ainsi que douleurs abdominales et au dos. Une relation causale entre cette réaction anaphylactique et le médicament à l'étude est inconnue.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)**

En raison de la rareté de la maladie – l'incidence de l'afibrinogénémie est d'environ 5 sur 10 millions<sup>1</sup> – les sujets des essais cliniques n'étaient pas assez nombreux pour que ces effets moins fréquents puissent être observés et mesurés avec exactitude.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

FCH de CSLB a été homologué en Europe (Allemagne) en 1985. Depuis 1986 (année de son lancement), il a été utilisé dans plusieurs pays européens et autres régions du monde pour traiter et prévenir les hémorragies en présence d'afibrinogénémie congénitale, d'hypofibrinogénémie ou de certains types de dysfibrinogénémie (avec tendance hémorragique) ou de déficiences acquises en fibrinogène.

L'évaluation après commercialisation repose sur des données de surveillance provenant de déclarations spontanées, de la littérature scientifique et de déclarations d'effets indésirables soupçonnés faites dans le cadre d'essais cliniques non commandités. Le nombre de déclarations d'effets indésirables a été comparé au nombre estimé de doses uniques standard.

Les effets indésirables signalés chez des patients traités par RiaSTAP en raison d'une déficience en fibrinogène comprennent les réactions allergiques ou de type anaphylactique (éruption cutanée, dyspnée, etc.), les réactions générales telles que frissons, fièvre, nausées et vomissements et les complications thromboemboliques, telles que l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde.

Les réactions indésirables suivantes, regroupées par système ou appareil, sont possiblement liées au traitement par RiaSTAP :

- *Réactions allergiques ou de type anaphylactique* : anaphylaxie, dyspnée, éruption cutanée, tachypnée, hypotension, choc et tachycardie
- *Troubles cardiovasculaires* : thromboembolie, embolie pulmonaire
- *Troubles généraux/Organisme entier* : frissons, fièvre, nausées et vomissements

La transmission de virus infectieux constitue un risque connu des produits dérivés du plasma tel que FCH. Cependant, le procédé de fabrication de FCH, qui comprend une pasteurisation, assure une marge d'innocuité virale très élevée. Au cours de la période de déclaration, il n'y a eu aucun cas prouvé de transmission virale par FCH.

On n'a pas signalé non plus la production d'anticorps inhibiteurs.

En présence de troubles graves de la coagulation (p. ex., coagulation intravasculaire disséminée [CIVD]) ou d'autres maladies graves (p. ex., néoplasie, infarctus du myocarde), le patient est exposé à un risque de mortalité élevé, non pas en raison de FCH, mais bien de la maladie sous-jacente.

En conclusion, les constatations ultérieures à la commercialisation concordent avec les constatations faites lors des essais cliniques.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Il n'y a pas d'interactions connues entre FCH et d'autres médicaments ou maladies concomitantes.

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuse avec RiaSTAP n'a été menée ; à ce jour, on n'a décelé aucune interaction.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

RiaSTAP Concentré de fibrinogène (humain) (FCH), doit être administré par voie intraveineuse seulement, et doit être reconstitué avec de l'Eau stérile pour préparations injectables.

La dose de RiaSTAP et la fréquence d'administration sont établies en fonction de l'étendue de l'hémorragie, des valeurs des analyses laboratoire et de l'état clinique de chaque patient. La détermination du taux de fibrinogène du patient est recommandée avant et pendant le traitement par RiaSTAP<sup>2</sup>.

Si le taux de fibrinogène du patient est inconnu, la dose recommandée est 70 mg/kg de p.c., par voie i.v. Les taux cibles ont été établis d'après les résultats de l'enquête clinique. Le taux cible (1 g/L) en cas d'incident mineur (p. ex., épistaxis, hémorragie intramusculaire ou ménorragie) doit être maintenu pendant au moins 3 jours<sup>3</sup>. Le taux cible (1,5 g/L) en cas d'incident majeur (p. ex., traumatisme crânien ou hémorragie intracrânienne), doit être maintenu pendant 7 jours<sup>3</sup>.



$$\text{Dose de fibrinogène (mg/kg de p.c.)} = \frac{[\text{Taux cible (g/L)} - \text{taux mesuré (g/L)}]}{0,017 \text{ (g/L par mg/kg de p.c.)}}$$

### **Administration**

Il est recommandé d'administrer RiaSTAP à la température ambiante par perfusion intraveineuse lente, à une vitesse n'excédant pas 5 mL par minute (environ 100 mg/minute).

RiaSTAP ne doit être mélangé à aucun autre produit médicamenteux ni mélange pour voie intraveineuse et doit être administré en un point de perfusion qui lui est propre. Administrer RiaSTAP suivant une méthode aseptique.

RiaSTAP doit être administré sous la surveillance d'un médecin.

### **Reconstitution**

Les instructions ci-dessous sont fournies pour guider la préparation et la reconstitution de RiaSTAP.

Ne pas utiliser RiaSTAP au-delà de la date de péremption. RiaSTAP ne contient aucun agent de conservation. Utiliser une méthode aseptique lors de la préparation et de la reconstitution de RiaSTAP.

Reconstituer RiaSTAP à la température ambiante comme suit :

1. **S'assurer que les flacons de produit et de diluant sont à la température ambiante.**
2. RiaSTAP doit être reconstitué avec 50 mL d'Eau stérile pour préparations injectables (diluant).
3. Se laver les mains ou utiliser des gants avant de reconstituer le produit.
4. Retirer le capuchon du flacon du produit pour dégager la partie centrale du bouchon de caoutchouc.
5. Nettoyer le bouchon de caoutchouc à l'aide d'une solution antiseptique et le laisser sécher.
6. Au moyen d'un dispositif de transfert approprié ou d'une seringue, transférer 50 mL d'Eau stérile pour préparations injectables dans le flacon du produit.
7. Faire tourner doucement le flacon du produit afin de s'assurer que le produit est complètement dissout (généralement pendant 5 à 10 minutes). Ne pas secouer le flacon pour éviter la formation de mousse.
8. Ouvrir l'emballage en plastique qui contient le dispositif d'administration mini-spike fourni avec RiaSTAP (image 1).



Image 1

9. Prendre le dispositif d'administration fourni et l'insérer dans le bouchon du flacon avec le produit reconstitué (image 2).



Image 2

10. Après avoir inséré le dispositif d'administration, retirer le bouchon. Ne pas toucher la surface exposée après avoir retiré le bouchon.
11. Ouvrir l'emballage contenant le « filtre de seringue » fourni avec RiaSTAP (image 3).

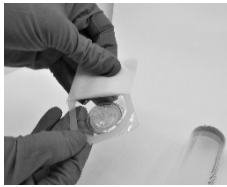


Image 3

12. Visser le filtre sur la seringue (image 4).



Image 4

13. Visser la seringue avec le filtre à l'embout du dispositif d'administration (image 5).



Image 5

14. Prélever le produit reconstitué avec la seringue (image 6).



Image 6

15. Une fois terminé, **retirer le filtre, le dispositif d'administration et la fiole vide de la seringue**, les jeter de la manière appropriée et effectuer l'administration normalement.
16. Le produit reconstitué doit être administré sans délai en un point d'injection et à l'aide d'une tubulure de perfusion distincts.

La solution RiaSTAP reconstituée doit être incolore et claire ou légèrement opalescente. Avant l'administration, examiner visuellement le produit afin d'y déceler toute particule ou altération de la couleur. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient des particules. Ne pas congeler la solution RiaSTAP. Jeter tout produit partiellement utilisé.

Après reconstitution conformément aux instructions, RiaSTAP présente une concentration en fibrinogène d'environ 20 mg/mL.

Après reconstitution, RiaSTAP est stable pendant 8 heures à la température ambiante (+20 °C à 25 °C) et doit être administré pendant cette période.

## **SURDOSAGE**

En cas de surdosage, le risque de complications thromboemboliques est accru chez les patients déjà à risque.

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



## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Chez l'être humain, l'hémostase requiert une activation enzymatique séquentielle de certaines protéines plasmatiques qui, par leur interaction avec les plaquettes et les cellules endothéliales, forment un caillot sanguin qui prévient l'hémorragie et favorise la régénération des tissus, c'est-à-dire la cicatrisation.

Le fibrinogène (facteur I) est une glycoprotéine soluble du plasma avec un poids moléculaire d'environ 340 kDa<sup>4</sup>. Il compte trois paires de chaînes polypeptidiques non identiques (alpha, bêta et gamma)<sup>5,6,7</sup> reliées par des ponts disulfures. Les gènes codant pour la synthèse des sous-unités de fibrinogène se trouvent sur le bras long du chromosome 4<sup>8</sup>. Le fibrinogène a une demi-vie biologique d'environ 3 jours et est synthétisé principalement dans le foie.

Le fibrinogène est un substrat physiologique de trois enzymes : thrombine, facteur XIII et fibrinolysine. La thrombine sépare les chaînes A-alpha et B-bêta de la molécule de fibrinogène, provoquant ainsi la libération des fibrinopeptides A et B (FPA et FPB). Le FPA est libéré rapidement. La molécule restante est un monomère de fibrine soluble (fibrine I). Le détachement beaucoup plus lent du FPB conduit à la formation de la fibrine II, polymérisable<sup>9</sup>.

La polymérisation s'opère par la combinaison des monomères de fibrine, d'abord longitudinale (bout à bout), ensuite transversale (côte à côte). La fibrine qui en résulte (soluble dans l'urée) est stabilisée en présence d'ions calcium par le facteur XIII activé, lequel agit telle une transglutaminase<sup>10</sup>. La formation de liaisons croisées entre les polymères de fibrine sous l'effet du facteur XIIIa confère au caillot de fibrine plus d'élasticité et une plus grande résistance à la fibrinolyse<sup>11</sup>. La fibrine réticulée, aboutissement du processus de coagulation, confère au bouchon hémostatique une résistance aux stress mécaniques et structure la paroi vasculaire alors même que s'activent les processus normaux de réparation tissulaire.

La fibrinolysine activée dissout la fibrine, réalisant la lyse du caillot et la libération d'une multitude de fragments de fibrine, notamment les D-Dimères, les fragments D et E.

### **Pharmacodynamique**

Les propriétés pharmacodynamiques du fibrinogène humain sont solidement documentées<sup>7</sup> dans la littérature et RiaSTAP affiche un profil pharmacodynamique semblable à celui du fibrinogène endogène.

## Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués lors de l'essai clinique pivot BI3023\_2001 (voir la rubrique **ESSAIS CLINIQUES**). Les valeurs pharmacocinétiques ci-dessous proviennent de l'analyse de l'activité du fibrinogène plasmatique dans l'étude BI023\_2001. Le taux médian d'activité du fibrinogène dans le plasma a atteint sa valeur maximale, soit 1,30 g/L, en une heure suivant l'administration de RiaSTAP.

**Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de RiaSTAP**

Variable	Médiane (valeurs extrêmes)
$t_{1/2}$ terminale (h)	77,1 (55,73-117,26)
$C_{max}$ (g/L)	1,3 (1,00-2,10)
ASC <sup>a</sup> (jours·kg) h*mg/mL	126,8 (81,73-156,40)
Cl (mL/h/kg)	0,55 (0,45-0,86)
$V_{ss}$ (mL/kg)	52,7 (36,22-67,67)
TRM (h)	85,9 (66,14-126,44)
RIV différentielle <sup>b</sup> ([mg/dL]/[mg/kg])	1,7 (1,30-2,73)
RIV classique <sup>b</sup> (%)	61,8 (52,45-97,43)

ASC = aire sous la courbe; Cl = clairance;  $C_{max}$  = concentration maximale en 4 heures; h = heure(s); RIV = récupération in vivo;  $t_{1/2}$  = demi-vie d'élimination terminale; TRM = temps de résidence moyen;  $V_{ss}$  = volume de distribution à l'état d'équilibre

<sup>a</sup> Normalisation en fonction d'une dose de 70 mg/kg dans l'étude 2001

<sup>b</sup> RIV différentielle = réponse et RIV classique = récupération dans l'étude 7MN-101FM

**Absorption :** Comme RiaSTAP est administré par voie intraveineuse, la préparation est immédiatement disponible. La biodisponibilité est proportionnelle à la dose administrée.

**Distribution :** RiaSTAP est distribué dans l'organisme de la même façon que le fibrinogène endogène.

**Métabolisme :** RiaSTAP est métabolisé dans l'organisme de la même façon que le fibrinogène endogène.

**Excrétion :** RiaSTAP est excrété de la même façon que le fibrinogène endogène.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

RiaSTAP Concentré de fibrinogène (humain) (FCH), doit être conservé au réfrigérateur entre +2°C et +8°C. RiaSTAP est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon. Laisser RiaSTAP dans son emballage jusqu'à utilisation. Ne pas congeler. Protéger de la lumière. La durée de conservation de RiaSTAP est de 60 mois.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Toute fraction de solution non utilisée ou tout matériel restant doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient des particules.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RiaSTAP Concentré de fibrinogène (humain) (FCH), est présenté sous forme de poudre blanche lyophilisée en format d'une dose d'un gramme (1 g de fibrinogène humain) à reconstituer avec 50 mL d'Eau stérile pour préparations injectables. Après reconstitution, la solution contient 20 mg de fibrinogène par mL.

L'emballage contient :

- un flacon à usage unique de RiaSTAP (avec un dispositif de suspension)
- un flacon à usage unique d'Eau stérile pour préparations injectables (50 mL)
- un filtre pour seringue
- un dispositif d'administration mini-spike®

RiaSTAP ne contient aucun agent de conservation. Les composants pour le conditionnement de RiaSTAP ne contiennent pas de latex.

Un flacon RiaSTAP contient :

<b>Ingrédients</b>	<b>Quantité par unité posologique de 1 g</b>
Fibrinogène humain	900-1300 mg
Albumine humaine	400-700 mg
Chlorhydrate de L-arginine	375-660 mg
Chlorure de sodium	200-350 mg
Citrate de sodium	50-100 mg

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Nom propre : Concentré de fibrinogène (humain), FCH

Formule moléculaire et masse moléculaire : 340 kDa

Formule développée :

Le fibrinogène (facteur I) est une glycoprotéine plasmatique soluble un précurseur de la fibrine. La molécule native est un homodimère dont les deux sous-unités sont constituées de trois chaînes polypeptidiques distinctes ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  et  $\gamma$ ). Les trois chaînes des sous-unités ainsi que le dimère sont reliés par des ponts disulfures. Les trois paires de chaînes polypeptidiques,  $A\alpha$ ,  $B\beta$  et  $\gamma$ , comportent respectivement 610, 461 et 411 acides aminés.

Propriétés physicochimiques :

Le concentré de fibrinogène (humain), FCH est soluble dans l'eau. Après reconstitution avec de l'Eau stérile pour préparations injectables, RiaSTAP est une solution incolore et claire ou légèrement opalescente. Cette solution a un pH de 6,5 à 7,5.

#### **Caractéristiques du produit**

RiaSTAP Concentré de fibrinogène (humain) (FCH), est un concentré de fibrinogène purifié et lyophilisé, dérivé de plasma humain. Il est présenté sous forme de poudre blanche à reconstituer avec de l'Eau stérile pour préparations injectables. Après reconstitution, RiaSTAP est administré par perfusion intraveineuse.



## Réduction virale

RiaSTAP est fabriqué à partir d'un pool de plasma humain provenant de donneurs sains. En plus d'une sélection stricte des donneurs, de nombreuses précautions ont été mises en place pour éliminer ou réduire au minimum le risque de transmission de virus infectieux ou d'agents pathogènes aux patients traités par RiaSTAP. Les principales mesures mises en œuvre dans le but d'assurer l'innocuité virale du plasma utilisé pour la fabrication de RiaSTAP sont les suivantes : a) sélection des centres de collecte du plasma et des donneurs, b) soumission de chaque don à des tests de dépistage pour s'assurer de l'absence de marqueurs viraux et c) mise au rebut de tout don de plasma en stock que l'on soupçonne rétrospectivement, après réexamen des données, de contamination virale.

Enfin, le procédé de fabrication de RiaSTAP comprend plusieurs étapes d'inactivation et d'élimination des virus. L'une d'entre elles, particulièrement efficace, est une procédure de pasteurisation au cours de laquelle une solution aqueuse stabilisée du produit est soumise à une température de +60 °C pendant 20 heures.

RiaSTAP est fabriqué à partir de cryoprécipité dans un précipité de glycine, purifié une nouvelle fois par de multiples étapes de précipitation et d'adsorption. On a démontré que le procédé de fabrication réduisait le risque de transmission virale de façon supplémentaire : cryoprécipitation, adsorption à l' $\text{Al}(\text{OH})_3$ /précipitation à la glycine/adsorption à l' $\text{Al}(\text{OH})_3$ , traitement thermique (+60 °C pendant 20 heures dans une solution aqueuse) et deux étapes successives de précipitation à la glycine (étapes initiale et principale de précipitation). Ces étapes ont été validées de façon indépendante lors d'une série d'expériences *in vitro* portant sur leur capacité à inactiver ou à éliminer les virus tant avec que sans enveloppe.

## ESSAIS CLINIQUES

Lors de l'étude pharmacocinétique, on a évalué les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique (voir la rubrique **Pharmacocinétique**) et la fermeté maximale du caillot (FMC) en présence d'afibrinogénémie. On a déterminé la FMC par thromboélastométrie (ROTEM). Le FMC a été mesuré pour démontrer l'activité fonctionnelle du fibrinogène de substitution à la suite de l'administration d'une dose fixe de RiaSTAP. La fermeté du caillot est un paramètre fonctionnel qui varie en fonction des éléments suivants : activation de la coagulation, contenu en fibrinogène de l'échantillon et polymérisation/réticulation du réseau de fibrine. On a montré que la thromboélastométrie constituait un marqueur fonctionnel pour l'évaluation du contenu en fibrinogène et des effets cliniques d'un apport de fibrinogène supplémentaire<sup>12</sup>.

On a déterminé la FMC chez chaque sujet avant (valeur de départ) et une heure après l'administration d'une dose unique de RiaSTAP. RiaSTAP a raffermi efficacement le caillot en présence d'une déficience congénitale en fibrinogène (afibrinogénémie), comme on le mesure par thromboélastométrie. En effet, les valeurs de la FMC étaient significativement plus élevées après l'administration de RiaSTAP qu'au départ (voir le Tableau 2). Entre les valeurs antérieures à la perfusion et les valeurs mesurées 1 heure après cette dernière, on a noté une variation moyenne de 8,9 mm lors de la principale analyse (9,9 mm chez les sujets < 16 ans et 8,5 mm chez les sujets ≥ 16 à < 65 ans). Cette variation moyenne des valeurs de la FMC se rapproche des taux attendus après l'ajout d'une quantité donnée de fibrinogène à du plasma *in vitro*<sup>13</sup>. On évalue actuellement, dans le cadre d'une étude ultérieure à la commercialisation, l'efficacité hémostatique dans les hémorragies aiguës et sa corrélation avec la FMC.

**Tableau 2 : Valeurs (en mm) de la fermeté maximale du caillot (FMC) – Population de l'AIT**

<b>Indication temporelle</b>	<b>N</b>	<b>Moyenne ± ÉT</b>	<b>Médiane (valeurs extrêmes)</b>
Avant la perfusion	13	0 ± 0	0 (0-0)
1 heure après la perfusion (population PP)	13	10,3 ± 2,7	10,0 (6,5-16,5)
Variation moyenne (principale analyse)	15 <sup>b</sup>	8,9 ± 4,4	9,5 (0-16,5)

AIT = analyse en intention de traiter; ÉT = écart-type; FMC = fermeté maximale du caillot; mm = millimètre; PP = population *per protocol*

<sup>a</sup>  $p < 0,0001$

<sup>b</sup> Variation moyenne de 0 chez 2 sujets pour lesquels les valeurs de la FMC étaient inconnues

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

On a mené une étude pharmacocinétique prospective ouverte, multicentrique et non comparative chez 5 sujets féminins et 9 sujets masculins qui présentaient une déficience congénitale en fibrinogène (afibrinogénémie); la population avait de 8 à 61 ans (2 enfants, 3 adolescents, 9 adultes). Chaque sujet a reçu une dose unique de 70 mg/kg de RiaSTAP par voie intraveineuse. On a fait des prélèvements sanguins avant le traitement, puis jusqu'à 14 jours après la perfusion, pour évaluer l'activité du fibrinogène. Les paramètres pharmacocinétiques de RiaSTAP figurent dans le **Tableau 3**.

On n'a pas noté de différence statistiquement significative entre les sujets féminins et masculins en ce qui concerne l'activité du fibrinogène. La demi-vie a été plus brève ( $69,9 \pm 8,5$ ) et la clairance, plus rapide ( $0,73 \pm 0,14$ ), chez les patients de moins de 16 ans ( $n = 4$ ) que chez ceux de plus de 16 ans. Cependant, le nombre de sujets de moins de 16 ans dans cette étude limite l'interprétation statistique.

Pour évaluer la récupération *in vivo* (RIV) différentielle, on a mesuré les concentrations jusqu'à 4 heures après la perfusion. La RIV différentielle médiane s'est établie à 0,017 g/L (valeurs extrêmes : 0,013-0,0273 g/L) d'augmentation par mg/kg. La récupération *in vivo* médiane indique qu'une dose de 70 mg/kg augmentera d'environ 1,2 g/L le taux de fibrinogène dans le plasma du patient.

Il y a concordance entre le dosage du fibrinogène par méthode antigénique (ELISA) et l'activité du fibrinogène (dosage de Clauss).

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques reliés à l'activité du fibrinogène (population PP de l'analyse pharmacocinétique)**

Paramètres	Moyenne $\pm$ ÉT	Médiane (valeurs extrêmes)
$t_{1/2}$ (h)	$78,7 \pm 18,13$	77,1 (55,73-117,26)
$C_{max}$ (g/L)	$1,4 \pm 0,27$	1,3 (1,00-2,10)
ASC d'une dose de 70 mg/kg ( $h \cdot mg/mL$ )	$124,3 \pm 24,16$	126,8 (81,73-156,40)
ASC extrapolée (%)	$8,4 \pm 1,72$	7,8 (6,13-12,14)
Cl (mL/h/kg)	$0,59 \pm 0,13$	0,55 (0,45-0,86)
TRM (h)	$92,8 \pm 20,11$	85,9 (66,14-126,44)
$V_{ss}$ (mL/kg)	$52,7 \pm 7,48$	52,7 (36,22-67,67)

ASC = aire sous la courbe; Cl = clairance;  $C_{max}$  = concentration maximale en 4 heures; h = heure(s); ÉT = écart-type; PP = *per protocol*;  $t_{1/2}$  = demi-vie d'élimination terminale; TRM = temps de résidence moyen;  $V_{ss}$  = volume de distribution à l'état d'équilibre

On a mené des études sur la toxicité d'une dose unique chez la souris et le rat, des études de toxicité localisée chez le lapin et une étude de néoantigénicité chez le lapin et le cobaye.

## **Études sur la toxicité d'une dose unique**

### Toxicité d'une dose i.v. unique chez la souris

On a étudié la toxicité de FCH chez la souris ayant reçu une dose unique du produit par voie intraveineuse (i.v.), plus précisément dans la veine caudale. Trois groupes comptant chacun 5 mâles et 5 femelles ont reçu une dose de FCH de 250, 500 ou 1000 mg/kg de p.c. Un quatrième groupe de 5 mâles et 5 femelles a reçu, à titre de groupe témoin, une solution saline isotonique. Le volume administré a été de 50 mL/kg dans tous les groupes. La perfusion s'est déroulée à un rythme de 1 mL/min. On a évalué les effets de FCH en fonction des critères que voici : survie, signes cliniques, données liées au poids corporel et pathologie macroscopique. Toutes les doses de FCH administrées ont été tolérées sans effet indésirable. Par ailleurs, tous les animaux étaient en vie à la fin prévue de l'étude (2 semaines après l'administration de FCH). Les animaux de tous les groupes ont affiché un gain normal de poids corporel. Aucune constatation liée au FCH n'est ressortie de l'examen macroscopique.

### Toxicité d'une dose i.v. unique chez le rat

On a étudié la toxicité de FCH chez le rat ayant reçu une dose unique du produit par voie i.v., plus précisément dans la veine caudale. Trois groupes comptant chacun 5 mâles et 5 femelles ont reçu une dose de FCH de 100, 200 ou 300 mg/kg de p.c. Un quatrième groupe de 5 mâles et 5 femelles a reçu, à titre de groupe témoin, une solution saline isotonique. Le volume administré a été de 15 mL/kg dans tous les groupes. La perfusion s'est déroulée à un rythme de 5 mL/min. On a évalué les effets de FCH en fonction des critères que voici : survie, signes cliniques, données liées au poids corporel et pathologie macroscopique. L'étude a démontré que toutes les doses de FCH administrées ont été tolérées sans effet indésirable rapporté. Par ailleurs, tous les animaux étaient en vie à la fin prévue de l'étude (2 semaines après l'administration de FCH). Les animaux de tous les groupes ont affiché un gain normal de poids corporel. Aucune constatation liée à FCH n'est ressortie de l'examen macroscopique.

## **Toxicité de doses répétées**

FCH étant une protéine hétérologue – donc fortement immunogène – pour les animaux de laboratoire, la toxicité de doses répétées n'a pas été étudiée.

## **Études sur la tolérabilité locale**

On a étudié les effets indésirables locaux de FCH chez le lapin après une injection i.v. – voie d'administration prévue – et après une injection par des voies non indiquées, à savoir intra-artérielle (i.-a.) et paraveineuse (p.v.).

### Toxicité locale après injection i.v.

On a évalué la tolérabilité locale d'une dose i.v. unique de FCH administrée dans la veine de l'oreille chez 5 lapines. Les animaux ont reçu 100 mg de FCH dans 5 mL d'eau pour préparations

injectables. Ces mêmes femelles ont reçu une injection i.v. de solution saline isotonique dans la veine de l'autre oreille. On a observé une hémorragie modérée au point d'injection chez seulement deux femelles traitées par FCH; une légère hémorragie s'est également produite à un point d'injection témoin. On peut dès lors conclure à la bonne tolérabilité locale de FCH après une injection i.v.

#### Toxicité locale après injection intra-artérielle (i.-a.)

On a évalué la tolérabilité locale d'une dose i.-a. unique de FCH administrée dans l'oreille chez 5 lapines. Les animaux ont reçu 100 mg de la protéine dans 5 mL d'eau pour préparations injectables. Ces mêmes femelles ont reçu une injection i.-a. de solution saline isotonique dans l'autre oreille. On n'a observé aucune altération clinique ni histopathologique notable dans les zones traitées. On peut dès lors conclure à la bonne tolérabilité locale de FCH après une injection i.-a.

#### Toxicité locale après injection paraveineuse (p.v.)

On a évalué la tolérabilité locale d'une dose p.v. unique de FCH administrée dans l'oreille chez 5 lapines. Les animaux ont reçu 2 mg de la protéine dans 0,1 mL d'eau pour préparations injectables. Ces mêmes femelles ont reçu une injection p.v. de solution saline isotonique dans l'autre oreille. On n'a observé aucune altération clinique ni histopathologique notable dans les zones traitées. On peut dès lors conclure à la bonne tolérabilité locale de FCH après une injection p.v.

### **Études de néoantigénicité**

On a réalisé des études de néoantigénicité afin de déterminer si la pasteurisation, étape du procédé de fabrication de FCH, provoquait la formation de néoépitopes.

La première étude portait sur 4 groupes de 5 lapins. On a immunisé les animaux par voie sous-cutanée au moyen de cellules formant des plages d'hémolyse (PFC), lesquelles avaient été : non soumises à un traitement thermique (groupe 1); soumise à un traitement thermique à +60 °C pendant 20 heures, soit le traitement utilisé dans la fabrication du produit (groupe 2); non soumises à un traitement thermique (groupe 3) ou soumises à un traitement thermique à +60 °C pendant 10 heures (groupe 4). Tous les animaux ont fait l'objet de 3 immunisations à intervalles hebdomadaires. Toutes les préparations de PFC ont été émulsifiées à l'aide d'adjuvant de Freund. On a détecté des anticorps dirigés contre l'agent immunisant dans tous les prélèvements sériques faits le 22<sup>e</sup> jour (immunodiffusion d'Ouchterlony). L'adsorption du sérum des groupes 2 et 4 au moyen du produit classique (non soumis à un traitement thermique) a éliminé complètement les précipitines. Le test d'Ouchterlony et le test d'anaphylaxie cutanée passive (ACP) chez le cobaye (prélèvement du sérum le 33<sup>e</sup> jour après la première immunisation) ont démontré l'adsorption des anticorps. On a conclu que le traitement thermique à +60 °C pendant 10 à 20 heures n'avait pas engendré de nouveaux déterminants antigéniques dans le produit.

FCH a fait l'objet d'une seconde étude; cette fois, on l'a administré par voie i.v. sans adjuvant de Freund pour immuniser des lapins. On a eu recours aux transferts Western (natifs) pour la détection des néoépitopes. Six lapins (mâles et femelles) ont été immunisés au moyen de FCH pasteurisé ou non pasteurisé. On a administré le concentré de fibrinogène (humain), FCH, 3 fois par voie i.v. à raison de 100 mg/kg. On a procédé à des prélèvements sanguins 30 à 40 jours après la première administration, puis isolé les immunoglobulines. Un lapin est mort après la troisième immunisation, présentant les signes d'un choc anaphylactique. Cette mort résulte de la réaction immunitaire du lapin contre la protéine humaine et n'est dès lors pas pertinente en ce qui a trait à l'être humain, pour qui le FCH n'est pas immunogène. Les immunotransferts sondés au moyen d'anticorps non bloqués ont affiché des modèles de bandes semblables, que le produit ait été pasteurisé ou non. En sondant les immunotransferts au moyen d'anticorps bloqués, on n'a pas décelé de réactivité. On a conclu qu'aucun néoantigène n'était décelable dans les préparations de FCH pasteurisées, et ce, même après le recours à des transferts Western (natifs).

### **Génotoxicité**

On n'a pas étudié le potentiel génotoxique de FCH. Le fibrinogène étant une composante physiologique du plasma humain, on ne s'attend pas à ce qu'il ait des effets indésirables sur les fonctions reproductrices ni sur le fœtus.

### **Cancérogénicité**

FCH contient du fibrinogène, protéine d'origine humaine circulant dans le sang. L'exposition à long terme d'animaux de laboratoire à des protéines plasmatiques est peu susceptible d'engendrer des données pertinentes ou réalistes. Puisqu'il n'était ni pratique ni pertinent d'entreprendre des tests de cancérogénicité du fibrinogène, ce type d'études n'a pas été réalisé.

### **Reproduction et développement**

On n'a pas étudié la toxicité de FCH pour la reproduction et le développement. FCH étant d'origine humaine, son catabolisme au sein de l'organisme du patient est identique à celui de la protéine endogène. On ne s'attend pas à ce que ces composantes physiologiques du sang humain aient des effets indésirables sur la reproduction ni sur le fœtus.

## RÉFÉRENCES

1. Société canadienne de l'hémophilie. Article intitulé *Factor I Deficiency FIBRINOGEN An Inherited Bleeding Disorder*, 2004.
2. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, Dobrkovská A, Devay J, Haertel S *et al.* Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. *Transfus Apher Sci* 2005;32:239-246.
3. Peyvandi F, Haertel S, Knaub S, Mannucci PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006;3:1634-1637.
4. Caspary EA, Kekwick RA. Some physicochemical properties of human fibrinogen. *Biochem J* 1957;67:41-48.
5. Hantgan RR, Francis CW, Marder VJ. Fibrinogen structure and physiology. *In: Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* (3<sup>rd</sup> ed). Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds). J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1994:277-300.
6. Blombäck B, Hessel B, Hogg D. Disulfide bridges in NH<sub>2</sub>-terminal part of human fibrinogen. *Thromb Res* 1976;8:639-658.
7. Blombäck B, Blombäck M, Henschen A, Hessel B, Iwanaga S, Woods KR. N-terminal disulphide knot of human fibrinogen. *Nature* 1968;218:130-134.
8. Kant JA, Fornace AJ Jr, Saxe D, Simon MI, McBride OW, Crabtree GR. Evolution and organization of the fibrinogen locus on chromosome 4: Gene duplication accompanied by transposition and inversion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:2344-2348.
9. Smith GF, Bang NU. Formation of soluble fibrin polymers. Fibrinogen degradation fragments D and E fail to form soluble complexes with fibrin monomer. *Biochem* 1972;11:2958-2966.
10. Schwartz ML, Pizzo SV, Hill RL, McKee PA. The effect of fibrin-stabilizing factor on the subunit structure of human fibrin. *J Clin Invest* 1971;50:1506-1513.
11. McDonagh RP Jr, McDonagh J, Duckert F. The influence of fibrin crosslinking on the kinetics of urokinase-induced clot lysis. *Br J Haematol* 1971;21:323-332.
12. Henschen AH. Human fibrinogen – structural variants and functional sites. *Thrombosis and Haemostasis* 1993;70(1):42-47.
13. Fries D, Innerhofer P, Reif C *et al.* The Effect of Fibrinogen Substitution on Reversal of Dilutional Coagulopathy: An *In Vitro* Model. *Anesth Analg* 2006;102:347-351.

14. Kalina U, Stöhr HA, Bickhard H *et al.* Rotational thromboelastography for monitoring of fibrinogen concentrate therapy in fibrinogen deficiency. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2008;19:777-783.



### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### RiaSTAP®

Concentré de fibrinogène (humain)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de RiaSTAP et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RiaSTAP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre professionnel de la santé.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

RiaSTAP est utilisé pour traiter les hémorragies en présence d'une déficience congénitale en fibrinogène (hypofibrinogénémie ou afibrinogénémie) avec tendance hémorragique.

##### Les effets de ce médicament :

RiaSTAP contient du fibrinogène humain, protéine importante dans la coagulation du sang. Un manque de fibrinogène implique que le sang ne coagulera pas aussi rapidement qu'il le devrait, d'où une tendance plus marquée aux hémorragies. En suppléant à ce manque de fibrinogène humain, RiaSTAP corrige cette anomalie de la coagulation.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- En cas d'hypersensibilité (allergie) au fibrinogène humain ou à tout autre ingrédient de RiaSTAP.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Fibrinogène humain.

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Albumine humaine, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, citrate de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

##### Les formes posologiques sont :

RiaSTAP est une poudre lyophilisée à reconstituer avec 50 mL d'Eau stérile pour préparations injectables (incluse) avant l'administration par injection intraveineuse. Chaque flacon contient 1 g de fibrinogène; après reconstitution avec 50 mL d'Eau stérile pour préparations injectables, la concentration est d'environ 20 mg/mL.

L'emballage contient un flacon à usage unique de RiaSTAP (avec un dispositif de suspension), un flacon à usage unique d'Eau stérile pour préparations injectables (50 mL), un filtre pour seringue et un dispositif d'administration mini-spike®. RiaSTAP ne contient aucun agent de conservation. Les composants pour le conditionnement de RiaSTAP ne contiennent pas de latex.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

Il existe un risque de thrombose lorsque les patients présentant une déficience congénitale sont traités avec un concentré de fibrinogène humain, particulièrement en cas de traitement à dose élevée ou d'administrations répétées.

Consultez votre médecin ou votre professionnel de la santé dans les circonstances suivantes :

- Vous avez déjà eu des réactions allergiques à RiaSTAP.
- Vous avez une réaction allergique ou de type anaphylactique pendant un traitement par RiaSTAP (réaction allergique grave qui se manifeste par d'intenses difficultés respiratoires ou des étourdissements). En pareil cas, l'administration de RiaSTAP doit être arrêtée (c'est-à-dire stopper l'injection).
- Vous êtes davantage sujet à la formation de caillots dans un vaisseau sanguin (thrombose), en particulier :
  - si vous recevez une dose élevée ou des doses répétées;
  - si vous avez fait une crise cardiaque (antécédents de maladie coronarienne ou d'infarctus du myocarde);
  - si vous souffrez d'une maladie du foie;
  - si vous avez été opéré dernièrement (et donc êtes en période postopératoire);
  - si vous devez être opéré sous peu (et donc êtes en période préopératoire);
  - si le patient est un nouveau-né;
  - si vous êtes plus sujet que la normale à la formation de caillots sanguins (patients à risque de phénomènes thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée).
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Votre médecin ou votre professionnel de la santé considérera soigneusement les avantages de RiaSTAP et le risque de survenue de complications.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

À ce jour, aucune interaction notable n'est connue.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Chaque patient est différent. La dose de RiaSTAP et la fréquence d'administration dépendent de l'étendue de l'hémorragie, des valeurs de laboratoire et de l'état clinique du patient. La détermination du taux de fibrinogène du patient est recommandée avant et pendant le traitement.

Si le taux de fibrinogène du patient est inconnu, la dose recommandée est 70 mg/kg de poids corporel, par voie intraveineuse.

### Surdose :

En cas de surdosage, le risque de complications thromboemboliques est accru chez les patients déjà à risque.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

On recommande d'administrer RiaSTAP à la température ambiante par injection intraveineuse, à un rythme maximal de 5 mL par minute (environ 100 mg/minute).

RiaSTAP ne doit être mélangé à aucun autre produit médicamenteux ni mélange pour voie intraveineuse et doit être administré en un point de perfusion qui lui est propre. Administrer RiaSTAP suivant une méthode aseptique.

### Reconstitution :

Les instructions ci-dessous sont fournies pour guider la préparation et la reconstitution de RiaSTAP.

Ne pas utiliser RiaSTAP au-delà de la date de péremption. RiaSTAP ne contient aucun agent de conservation.

Reconstituer RiaSTAP à la température ambiante comme suit :

1. **S'assurer que les flacons de produit et de diluant sont à la température ambiante.**
2. RiaSTAP doit être reconstitué avec 50 mL d'Eau stérile pour préparations injectables (diluant).
3. Se laver les mains ou utiliser des gants avant de reconstituer le produit.
4. Retirer le capuchon du flacon du produit pour dégager la partie centrale du bouchon de caoutchouc.
5. Nettoyer le bouchon de caoutchouc à l'aide d'une solution antiseptique et le laisser sécher.
6. Au moyen d'un dispositif de transfert approprié ou d'une seringue, transférer 50 mL d'Eau stérile pour préparations injectables dans le flacon du produit.
7. Faire tourner doucement le flacon du produit afin de s'assurer que le produit est complètement dissout

(généralement pendant 5 à 10 minutes). Ne pas secouer le flacon pour éviter la formation de mousse.

8. Ouvrir l'emballage en plastique qui contient le dispositif d'administration (dispositif d'administration mini-spike®) fourni avec RiaSTAP (image 1).



Image 1

9. Prendre le dispositif d'administration fourni et l'insérer dans le bouchon du flacon avec le produit reconstitué (image 2).



Image 2

10. Après avoir inséré le dispositif d'administration, retirer le bouchon. Ne pas toucher la surface exposée après avoir retiré le bouchon.
11. Ouvrir l'emballage contenant le filtre (filtre de seringue Pall®) fourni avec RiaSTAP (image 3).

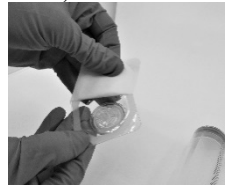


Image 3

12. Visser le filtre sur la seringue (image 4).



Image 4

13. Visser la seringue avec le filtre à l'embout du dispositif d'administration (image 5).



Image 5

14. Prélever le produit reconstitué avec la seringue (image 6).



Image 6

15. Une fois terminé, retirer le filtre, le dispositif d'administration et la fiole vide de la seringue, les jeter de la manière appropriée et effectuer l'administration normalement.

16. Le produit reconstitué doit être administrée sans délai en un point d'injection et à l'aide d'une tubulure de perfusion distincts.

La solution RiaSTAP reconstituée doit être incolore et claire ou légèrement opalescente. Avant l'administration, examiner visuellement le produit afin d'y déceler toute particule ou altération de la couleur. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient des particules. Ne pas congeler la solution RiaSTAP. Après reconstitution, RiaSTAP est stable pendant

8 heures à la température ambiante et doit être administré pendant cette période. Jeter tout produit partiellement utilisé.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

RiaSTAP doit être conservé au réfrigérateur entre +2°C et +8°C. Ne pas l'utiliser passé la date de péremption. Laisser RiaSTAP dans son emballage jusqu'à utilisation. Ne pas congeler. Protéger de la lumière. La durée de conservation de RiaSTAP est de 60 mois.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, RiaSTAP peut avoir des effets secondaires, mais ceux-ci ne se manifestent pas chez tous les patients.

**Communiquez immédiatement avec votre médecin ou un professionnel de la santé :**

- si un des effets secondaires se produit;
- si un effet secondaire non décrit dans le présent dépliant survient (voir la rubrique **Mises en garde et précautions** du dépliant).

Les effets secondaires suivants ont été observés, quoique *rarement* :

- Augmentation de la température corporelle
- Réaction allergique soudaine (rougeur de la peau, éruption cutanée sur tout le corps, chute de la tension artérielle, difficultés respiratoires).

Les effets secondaires suivants ont été observés, quoique *très rarement* :

- Tendance plus marquée à la formation de caillots sanguins

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de RiaSTAP, veuillez communiquer avec votre médecin ou un professionnel de la santé.*

**SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES  
SOUPÇONNÉS**

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

- En ligne au [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect) \*;
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet à [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.  
Le Programme Canada Vigilance ne fournit 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](mailto:adversereporting@cslbehring.com)

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.cslbehring.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, CSL Behring Canada, Inc., au 1-613-783-1892.

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

Date d'approbation : le 27 mai 2020