

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Beriplex<sup>®</sup> P/N 500 / Beriplex<sup>®</sup> P/N 1000**

Complexe prothrombique humain  
Poudre et solvant pour solution injectable

Facteur II	380 - 800	UI/ 760 – 1600 UI
Facteur VII	200 - 500	UI/ 400 – 1000 UI
Facteur IX	500 UI/	1000 UI
Facteur X	500 - 1 020	UI/ 1000 – 2040 UI
Protéine C	420 - 820	UI/ 840 – 1640 UI
Protéine S	240 - 680	UI/ 480 – 1360 UI

Ph.Eur.

ATC: B02BD01

Combinaison des facteurs II, VII, IX et X humains de la coagulation sanguine

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

Date d'approbation initiale : Le 5 novembre 2010

Date de révision : Le 23 octobre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 221855

## 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 .....	8
ESSAIS CLINIQUES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
SURDOSAGE .....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>26</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	26
ESSAIS CLINIQUES .....	28
TOXICOLOGIE .....	35
RÉFÉRENCES .....	38
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>41</b>

## BERIPLEX® P/N 500/ BERIPLEX® P/N 1000

Complexe prothrombique humain

### PARTIE 1 : 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	Solvant et poudre pour solution, 500 UI ou 1000 UI*  * Le facteur IX est considéré comme étant le facteur principal pour ce qui est de la puissance.	Antithrombine III humaine, héparine, albumine humaine, chlorure de sodium, citrate de sodium.  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

#### DESCRIPTION

Beriplex® P/N 500 et Beriplex® P/N 1000, communément nommés Beriplex® P/N, sont des préparations de protéines plasmatiques lyophilisées contenant tous les facteurs de coagulation humains essentiels qui sont dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII, IX et X) ainsi que les protéines anticoagulantes C et S. Beriplex® P/N est disponible sous deux formulations : Beriplex® P/N 500 et Beriplex® P/N 1000. Le facteur IX est considéré comme étant le facteur principal pour ce qui est de la puissance de la préparation.

Parce que Beriplex® P/N est fabriqué à partir de plasma humain, il peut y avoir un risque de transmission d'agents infectieux. Par conséquent, les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux ont été prises (veuillez consulter la rubrique **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Inactivation des virus**).

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Beriplex® P/N (complexe prothrombique humain) est indiqué chez les patients adultes ( $\geq 18$  ans) qui requièrent un traitement et une prophylaxie périopératoire des hémorragies dans les cas de déficience acquise des facteurs de coagulation du complexe prothrombique, notamment lors de déficience causée par un traitement aux antagonistes de la vitamine K, ou en cas d'un surdosage aux antagonistes de la vitamine K, lorsqu'une correction urgente du déficit s'avère nécessaire.

Aucune étude adéquate n'a été menée chez des patients atteints d'une déficience congénitale. Beriplex® P/N devrait être utilisé pour le traitement et la prophylaxie périopératoire des hémorragies chez les patients atteints de déficience congénitale de l'un ou l'autre des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K seulement lorsque le facteur de coagulation spécifique purifié n'est pas disponible.

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

La posologie et le mode d'administration chez les personnes plus âgées (> 65 ans) sont identiques aux recommandations générales.

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

Aucune donnée sur l'utilisation de Beriplex® P/N chez les enfants n'est disponible.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à la substance active ou à tout excipient cité dans la section **Formes posologiques, composition et conditionnement**.
- En cas de coagulation intravasculaire disséminée, la préparation de complexe prothrombique ne doit être administrée qu'une fois l'état de consommation terminé.
- Antécédent de thrombocytopénie induite par l'héparine.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions**

L'utilisation de concentrés du complexe prothrombique est associée au risque de thrombose. Des cas de thrombose ont été observés lors de traitements avec Beriplex® P/N (voir sous-sections **Généralités** et **Hématologique**).

### **Généralités**

Chez les patients atteints d'une déficience acquise des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (induite, par exemple, par un traitement aux antagonistes de la vitamine K), Beriplex® P/N ne doit être administré que s'il est nécessaire de corriger rapidement les taux de complexe prothrombique, comme en cas d'hémorragie majeure ou d'intervention chirurgicale urgente. Dans d'autres cas, une réduction de la dose de l'antagoniste de la vitamine K ou l'administration de vitamine K, ou les deux, est habituellement suffisante.

Les patients traités par des antagonistes de la vitamine K sont atteints de maladies sous-jacentes qui les prédisposent à des événements thromboemboliques. Les bienfaits potentiels de contrecarrer l'effet des antagonistes de la vitamine K doivent être sous-pesés en regard des risques potentiels d'événements thromboemboliques, surtout chez les patients ayant des antécédents d'événement thromboembolique.

Comme rapporté avec d'autres CCP, des complications thromboemboliques artérielles et veineuses mortelles et non mortelles ont été rapportées avec Beriplex® P/N au cours des essais cliniques et de la surveillance effectuée après la commercialisation du produit. Veuillez surveiller les patients qui reçoivent Beriplex® P/N en restant à l'affût de tout signe ou symptôme d'événements thromboemboliques.

Beriplex® P/N n'a pas été étudié chez les sujets ayant présentés un événement thromboembolique, un infarctus du myocarde, une coagulation intravasculaire disséminée, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, une angine de poitrine instable ou une maladie vasculaire périphérique sévère au cours des 3 derniers mois. Beriplex® P/N peut ne pas convenir aux patients présentant un événement thromboembolique au cours des 3 derniers mois.

Dans les cas de déficience congénitale de l'un des facteurs dépendants de la vitamine K, il convient d'utiliser les produits contenant le facteur de coagulation spécifique lorsqu'il est disponible.

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions anaphylactiques ont été observées chez des patients présentant des anticorps dirigés contre les facteurs contenus dans Beriplex® P/N. Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec Beriplex® P/N, incluant nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, urticaire, tachycardie, angiœdème, hypotension, tachypnée, dyspnée, respiration sifflante, œdème pulmonaire, bronchospasme et collapsus circulatoire.

En cas de réaction allergique ou de type anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement l'administration de Beriplex® P/N (c'est-à-dire, arrêt de l'injection) et d'instaurer un traitement approprié. Les mesures thérapeutiques dépendent du type et de la gravité de l'effet indésirable. Il convient d'observer les normes médicales en vigueur en matière de traitement de l'état de choc.

Le traitement substitutif peut entraîner la formation d'anticorps circulants dirigés contre un ou plusieurs facteurs du complexe prothrombique humain. L'apparition de ces inhibiteurs se manifeste par une mauvaise réponse clinique. Dans de tels cas, il est recommandé de consulter un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie pour des conseils.

### **Agents infectieux transmissibles**

Les produits fabriqués à partir de sang ou de plasma humain présentent un risque de contamination par des virus tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus causant l'hépatite (le virus de l'hépatite B [VHB], le virus de l'hépatite C [VHC] et le virus de l'hépatite A [VHA]) et le parvovirus B19 (PVB19). Ces produits présentent aussi un risque théorique de transmission de l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et celui qui cause la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ), c'est-à-dire l'équivalent chez l'humain de la maladie de la vache folle. Le risque de transmission des prions, les agents qui causent la MCJ ou la v-MCJ, à la suite de l'administration de Beriplex® P/N, est négligeable étant donné que les donneurs qui présentent un risque de MCJ ou de v-MCJ sont exclus de façon permanente des dons de sang. En outre, des études utilisant des agents expérimentaux de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), considérés comme étant des modèles pour la MCJ et pour la v-MCJ, ont

démontré la capacité de certaines des étapes de fabrication de Beriplex® P/N à éliminer les prions en quantité suffisante, de façon à fournir une protection supplémentaire si ces agents venaient qu'à se trouver dans le plasma utilisé comme matériel de départ dans la fabrication de Beriplex® P/N. Des mesures rigoureuses de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain ont été mises en place et comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les pools de plasma, ainsi que la mise en œuvre de mesures efficaces pour l'inactivation ou l'élimination virale pendant la fabrication. Malgré tout, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu en ce qui concerne les virus et autres pathogènes inconnus ou émergents.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC ainsi que vis-à-vis les virus non enveloppés du VHA et PVB19.

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

Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit à chaque administration de Beriplex® P/N pour ainsi 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 en composant le 1-613-783-1892. Le médecin doit discuter avec le patient des risques et des avantages qui sont associés au produit.

### **Hématologique**

Il existe un risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée lorsque les patients présentant une déficience congénitale ou acquise sont traités avec le complexe prothrombique humain, particulièrement en cas d'administrations répétées. Ce risque est plus important dans le cas du traitement d'une déficience isolée en facteur VII, étant donné que les autres facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, présentant des demi-vies plus longues, peuvent s'accumuler jusqu'à des taux beaucoup plus élevés que la normale. Les patients traités avec le complexe prothrombique humain doivent être surveillés étroitement afin de détecter les signes ou symptômes d'une coagulation intravasculaire disséminée ou d'une thrombose.

En raison du risque de complications thromboemboliques, un suivi étroit doit être réalisé lorsque Beriplex® P/N est administré aux patients présentant des antécédents de maladie coronarienne ou d'infarctus du myocarde, aux patients atteints de maladie du foie, aux patients en période péri- ou postopératoire, aux nouveau-nés ou aux patients présentant un risque de manifestations thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée ou un déficit concomitant en inhibiteur. Dans chacune de ces situations, l'avantage potentiel du traitement par Beriplex® P/N doit être évalué par rapport au risque éventuel de complications de ce type.

Chez les patients présentant une coagulation intravasculaire disséminée, il peut être nécessaire, dans certaines circonstances, d'instaurer un traitement substitutif aux facteurs de coagulation du complexe prothrombique. Cependant, ce traitement substitutif ne peut être instauré qu'une fois

l'état de consommation enrayée (par exemple, en traitant la cause sous-jacente, ou en normalisant de façon persistante le taux d'antithrombine III).

Inverser l'effet des antagonistes de la vitamine K expose les patients au risque thromboembolique associé à la maladie sous-jacente. La reprise du traitement d'anticoagulation doit être envisagée prudemment aussitôt que possible.

Beriplex<sup>®</sup> P/N contient jusqu'à 2 UI/mL d'héparine. Les effets indésirables peuvent inclure le développement d'une thrombocytopenie induite par l'héparine (TIH) de type II. Les signes caractéristiques d'une TIH sont une diminution de la numération plaquettaire de plus de 50 % et/ou l'apparition de complications thromboemboliques nouvelles ou inexplicables durant le traitement par l'héparine. Les symptômes apparaissent généralement 4 à 14 jours après le début du traitement par l'héparine, mais ils peuvent apparaître également dans les 10 heures chez des patients ayant reçu récemment de l'héparine (dans les 100 jours précédents).

Des cas isolés de syndrome néphrotique ont été rapportés à la suite de tentatives d'induction d'une tolérance immunitaire chez des patients atteints d'une hémophilie B avec inhibiteurs du facteur IX et ayant des antécédents de réactions allergiques.

Aucune donnée n'est disponible sur l'emploi de Beriplex<sup>®</sup> P/N en cas d'hémorragie périnatale causée par une carence en vitamine K chez les nouveau-nés.

Beriplex<sup>®</sup> P/N n'a pas été évalué chez les patients souffrant d'un trouble vasculaire ischémique grave.

### **Populations particulières**

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

L'innocuité du complexe prothrombique humain lors de son utilisation chez la femme enceinte et lors de l'allaitement n'a pas été établie. Les études chez l'animal ne permettent pas de statuer sur l'innocuité d'utilisation pendant la grossesse, le développement embryo-fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

Par conséquent, le complexe prothrombique humain ne doit être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement qu'en situation où son utilisation est clairement requise.

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'utilisation de Beriplex<sup>®</sup> P/N chez la population pédiatrique.

## **Gériatrie (> 65 ans) :**

La posologie et le mode d'administration chez les personnes plus âgées sont identiques aux recommandations générales.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

L'évaluation des besoins posologiques individuels ne peut être réalisée que grâce à des évaluations régulières des taux plasmatiques des facteurs de coagulation d'intérêt ou, de façon globale, en évaluant les taux du complexe prothrombique (test de Quick, rapport normalisé international [RNI]), ainsi qu'en effectuant un suivi régulier de l'état clinique du patient.

Dans le cas d'interventions chirurgicales majeures, il est essentiel de réaliser un suivi précis du traitement substitutif à l'aide de tests de coagulation (tests spécifiques évaluant les facteurs de coagulation ou test global évaluant les taux du complexe prothrombique).

Une diminution du compte plaquettaire après l'administration de Beriplex® P/N a été observée lors d'études cliniques ainsi que lors d'études chez l'animal. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables (EI) fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) observés chez les sujets recevant Beriplex® P/N ont été des événements thromboemboliques (y compris des cas mortels), des céphalées et des augmentations de la température corporelle.

Des réactions allergiques ou de type anaphylactique ont rarement ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) été observées, y compris les réactions anaphylactiques graves. De plus, une coagulation intravasculaire disséminée ainsi qu'une formation d'anticorps ont été observées (fréquence inconnue). Veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

### **Effets indésirables d'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.*

L'évaluation de l'innocuité de Beriplex® P/N est basée sur les données provenant de 3 études cliniques menées sur Beriplex® P/N et sur les données découlant de l'expérience après commercialisation du produit (veuillez consulter la rubrique **ESSAIS CLINIQUES, Tableau 8**).

## **Étude non contrôlée**

### **Étude BE1116\_3001**

Au total, 43 patients ont reçu une dose de Beriplex<sup>®</sup> P/N. Parmi ceux-ci, 25 patients ont connu au moins un événement indésirable (EI). Toutefois, la plupart de ces EIs étaient des symptômes associés à la chirurgie ou aux facteurs périopératoires. Seulement deux EIs ont été jugés liés à Beriplex<sup>®</sup> P/N : une embolie pulmonaire et un résultat anormal d'analyse de laboratoire. Le patient qui a obtenu un résultat anormal d'analyse de laboratoire présentait des taux anormalement élevés de fragments de prothrombine 1 et 2 (F<sub>1+2</sub>) immédiatement après l'infusion. Cette augmentation a pu être attribuée, du moins en partie, au contenu de Beriplex<sup>®</sup> P/N. Ces taux étaient déjà au-dessus de la normale avant l'infusion, ce qui indique que l'activation de la coagulation était déjà en cours chez ce patient avant l'infusion de Beriplex<sup>®</sup> P/N.

L'EI d'embolie pulmonaire, laquelle a causé le décès du patient, est survenu en relation temporelle étroite avec une deuxième infusion d'une préparation commerciale de Beriplex<sup>®</sup> P/N. Dans ce cas particulier, même si l'embolie est survenue peu après l'administration de Beriplex<sup>®</sup> P/N et qu'elle a été jugée possiblement reliée au décès, certains facteurs contributifs (cancer gastro-intestinal métastatique et arythmie absolue) étaient aussi présents.

Quatre autres patients sont morts à la suite d'EIs : le premier décès était relié à une mort cardiaque, le deuxième, à une défaillance rénale aiguë et à une insuffisance respiratoire aiguë accompagnée d'empyème, le troisième, à une instabilité hémodynamique, et le quatrième, à une dyspnée, à une leucopénie, à un épanchement pleural et à une décompensation cardiaque. Toutefois, ces décès ont été jugés comme n'étant pas reliés à Beriplex<sup>®</sup> P/N.

## **Essais à répartition aléatoire contrôlés contre l'administration de plasma**

### **Étude BE1116\_3002**

Dans un essai prospectif de non-infériorité multicentrique, à répartition aléatoire, ouvert et contrôlé contre traitement actif, 212 sujets nécessitant de façon urgente l'inversion de l'effet du traitement par AVK en raison d'une hémorragie majeure aiguë ont été admis et répartis aléatoirement à un traitement; 103 patients ont été traités par Beriplex<sup>®</sup> P/N et 109, par l'administration de plasma. Les sujets étaient âgés de 26 à 96 ans.

### **Étude BE1116\_3003**

Dans un essai prospectif de non-infériorité multicentrique, à répartition aléatoire, ouvert et contrôlé contre traitement actif, 176 sujets nécessitant de façon urgente l'inversion de l'effet du traitement par AVK pour subir une chirurgie urgente ou une procédure invasive urgente ont été admis; 88 patients ont été traités par Beriplex<sup>®</sup> P/N et 88, par l'administration de plasma. Les sujets étaient âgés de 27 à 94 ans.

Les patients ayant des antécédents d'événement thrombotique, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, d'angine de poitrine instable, de maladie vasculaire périphérique sévère ou de coagulation intravasculaire disséminée au cours des 3 derniers mois ont été exclus des deux essais contrôlés.

Les effets indésirables apparus en cours de traitements (EIT) ont été définis comme des effets indésirables étant survenus ou s'étant aggravés à la suite de l'exposition au produit à l'étude.

Le **Tableau 1** : Sommaire des EIT survenus après l'administration de Beriplex ou du plasma dans les ERC

présente les EIT ayant été considérés comme au moins possiblement liés au traitement à l'étude chez  $\geq 2$  sujets dans l'un des deux groupes de traitement. Le nombre et le pourcentage de sujets ayant présenté ces effets indiqués ci-dessous sont basés sur tous les effets survenus, y compris les effets considérés comme liés et ceux considérés comme non liés au traitement.

**Tableau 1 : Sommaire des EIT survenus après l'administration de Beriplex ou du plasma dans les ERC**

	N <sup>bre</sup> (%) de sujets	
	Beriplex <sup>®</sup> P/N (n = 191)	Plasma (n = 197)
<b>Diverses classifications de systèmes, de classes ou d'organes</b>		
Événements thromboemboliques (ETE)	Voir le tableau distinct sur les ETE	
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	14 (7,3 %)	7 (3,6 %)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Dyspnée/détresse respiratoire/hypoxie	7 (3,7 %)	10 (5,1 %)
Œdème pulmonaire	3 (1,6 %)	10 (5,1 %)
<b>Affections cardiaques</b>		
Tachycardie/tachycardie ventriculaire	12 (6,3 %)	5 (2,5 %)
Insuffisance cardiaque congestive	5 (2,6 %)	8 (4,1 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Surcharge liquidienne	0 (0 %)	7 (3,6 %)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie*	11 (5,8 %)	18 (9,1 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Œdème périphérique	12 (6,3 %)	13 (6,6 %)
Pyrexie/hyperthermie	7 (3,7 %)	11 (5,6 %)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleur dans les extrémités	1 (0,5 %)	3 (1,5 %)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>		
Réaction post-transfusionnelle	0 (0 %)	4 (2,0 %)
<b>Investigations</b>		
Augmentation du rapport normalisé international augmenté/anormal	5 (2,6 %)	0 (0 %)

\*y compris diminution de l'hématocrite et diminution de l'hémoglobine

### Événements thromboemboliques

On croit que les patients qui interrompent leur traitement par AVK présentent un risque accru de complications thromboemboliques. Dans les deux études, la majorité des sujets présentaient de multiples facteurs de risque d'ETE. Les ETE possibles ont été évalués par le chercheur ou par un comité d'adjudication indépendant évaluant l'innocuité à l'insu. Le **Tableau 2** présente un sommaire des événements thromboemboliques ayant été observés dans les ERC chez des patients ayant présenté une hémorragie majeure aiguë et chez des patients ayant nécessité une chirurgie/des procédures invasives urgentes.

Dans les deux ERC, les EIT thromboemboliques sont survenus à des fréquences semblables dans le groupe recevant Beriplex® P/N et dans le groupe recevant du plasma. Dans le groupe recevant Beriplex® P/N, 14 sujets (7,3 %) ont présenté de possibles ETE et 14 sujets (7,1 %) ont présenté de possibles ETE dans le groupe recevant du plasma. Dans le groupe combiné recevant Beriplex® P/N, il a été jugé que les ETE de 9 sujets étaient au moins possiblement liés au traitement à l'étude, contre 7 sujets dans le groupe combiné recevant du plasma. Les ETE ont été considérés comme graves chez 8 sujets du groupe recevant Beriplex® P/N et chez 9 sujets du groupe recevant du plasma (pour les deux études combinées). Parmi ces patients présentant un ETE grave, il a été jugé que les ETE de 5 sujets du groupe recevant Beriplex® P/N et 6 sujets du groupe recevant du plasma étaient au moins possiblement liés au traitement à l'étude.

**Tableau 2: EIT (ETE seulement) survenus après l'administration de Beriplex® P/N ou de plasma dans les ERC**

Classification par systèmes et organes Terme privilégié	N <sup>bre</sup> (%) de sujets							
	Étude chez les patients présentant des hémorragies majeures aiguës				Étude chez les patients devant subir une chirurgie/des procédures invasives urgentes			
	Beriplex® P/N (N = 103)		Plasma (N = 109)		Beriplex® P/N (N = 88)		Plasma (N = 88)	
		Liés*	Liés*		Liés*	Liés*	Liés*	
<b>Tout possible ETE</b>	<b>8 (7,8 %)</b>		<b>7 (6,4 %)</b>		<b>6 (6,8 %)</b>		<b>7 (8,0 %)</b>	
<b>ETE au moins possiblement liés</b>	<b>5 (4,9 %)</b>		<b>3 (2,8 %)</b>		<b>4 (4,5 %)</b>		<b>4 (4,5 %)</b>	
<b>Affections cardiaques</b>								
Infarctus du myocarde	1 (1,0 %)		2 (1,8 %)	1 (0,9)	0		2 (2,3 %)	2 (2,3)
Ischémie myocardique	0		2 (1,8 %)	2 (1,8)	0		0	
<b>Affections du système nerveux</b>								
AVC ischémique	3 (2,9 %)	2 (1,9)	0		1 (1,1 %)	1 (1,1)	0	
Accident vasculaire cérébral (AVC)	0		1 (0,9 %)		1 (1,1 %)		1 (1,1 %)	
Infarctus cérébral embolique	0		0		0		1 (1,1 %)	1 (1,1)
Trouble vasculaire cérébral	0		1 (0,9 %)		0		0	
Accident ischémique transitoire	0		0		0		1 (1,1 %)	
<b>Affections vasculaires</b>								
Thrombose veineuse d'un membre/dans le mollet	1 (1,0 %)	1 (1,0)	0		0		0	
Thrombose veineuse d'un membre/dans la veine radiale	1 (1,0 %)		0		1 (1,1 %)	1 (1,1)	0	
Thrombose (microthrombose des orteils)	0		0		1 (1,1 %)	1 (1,1)	0	
Thrombose veineuse profonde (TVP)	1 (1,0 %)	1 (1,0)	0		1 (1,1 %)	1 (1,1)	1 (1,1%)	1 (1,1)
Thrombophlébite	0		1 (0,9 %)		0		0	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>								
Embolie pulmonaire	0		0		0		1 (1,1 %)	
<b>Autre</b>								
Thrombose dans le dispositif	1 (1,0 %)	1 (1,0)	1 (0,9 %)		0		0	
Pose d'un filtre cave	0		0		1 (1,1 %)		0	
Complication liée au cathéter	0		0		1 (1,1 %)		0	

\* Les EI liés ont été définis comme des effets dont le lien avec le traitement à l'étude a été classé comme lié, probablement lié ou possiblement lié. Le tableau n'inclut pas les décès inexpliqués. Plus d'une entrée d'événement thromboembolique est possible par sujet.

N = nombre total de sujets

## **Décès, autres effets indésirables sérieux et autres effets indésirables importants**

### **Étude non contrôlée :**

Le nombre de décès et d'effets indésirables sérieux observé était anticipé pour ce type de population à l'étude qui est composée de patients atteints de maladies graves. Trois des 43 patients ayant participé à l'étude non contrôlée BE1116\_3001 sont décédés dans les 7 jours suivant le traitement avec Beriplex® P/N. Deux de ces 3 décès ont été jugés comme étant non reliés à l'administration de Beriplex® P/N. Un seul des 3 décès, causé par une embolie pulmonaire, a été jugé possiblement relié à Beriplex® P/N. Deux décès constatés lors de l'étude BE1116\_3001 sont survenus de 1 à 6 mois après l'administration de Beriplex® P/N. Ces deux décès ont été jugés comme étant non reliés à Beriplex® P/N. De plus, 1 patient ayant participé à l'étude BE1116\_3001 a subi deux embolies artérielles 4 jours puis 7 jours après l'administration de Beriplex® P/N. On ne connaît toutefois pas l'issue.

### **Études contrôlées :**

Dans les deux ERC (études BE1116\_3002 et BE1116\_3003), les effets indésirables graves chez les sujets recevant Beriplex® P/N ont inclus l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, la TVP, la thrombose et l'insuffisance veineuse. Les effets indésirables graves associés à l'administration de plasma dans les deux ERC ont inclus l'ischémie myocardique, l'infarctus du myocarde, la surcharge liquidienne, l'infarctus cérébral embolique, l'œdème pulmonaire, l'insuffisance respiratoire et la TVP.

Il y a eu un total de 10 sujets (9,7 %) qui sont morts dans le groupe recevant Beriplex® P/N (1 mort supplémentaire est survenue le jour 46, juste après la fin de la période de signalement de l'étude) et 5 (4,6%) qui sont morts dans le groupe recevant du plasma dans l'ERC contrôlé contre l'administration de plasma chez des patients présentant des hémorragies majeures aiguës. L'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de la mortalité dans le groupe recevant Beriplex® P/N moins la mortalité dans le groupe recevant du plasma allait de -2,7 % à 13,5 %. Dans l'essai contrôlé contre l'administration de plasma chez des patients nécessitant une chirurgie/des procédures invasives urgentes, il y a eu un total de 3 sujets (3,4 %) qui sont morts dans le groupe recevant Beriplex® P/N (1 mort supplémentaire est survenue le jour 48 après la fin de la période de signalement de l'étude) et de 8 (9,1 %) qui sont morts dans le groupe recevant du plasma. L'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de la mortalité dans le groupe recevant Beriplex® P/N moins la mortalité dans le groupe recevant du plasma allait de -14,6 % à 2,7 %. Une mort dans le groupe recevant Beriplex® P/N dans l'ERC chez des patients présentant une hémorragie majeure aiguë et une mort dans le groupe recevant du plasma de l'ERC chez des patients devant subir une chirurgie/des procédures invasives urgentes ont été considérées comme étant possiblement liées au traitement à l'étude selon une évaluation des données à l'insu par un comité d'adjudication indépendant évaluant l'innocuité.

Aucun facteur commun à toutes les morts n'a été établi, quoique l'on ait fréquemment observé un fardeau élevé des comorbidités, un âge avancé et la mort après l'instauration de soins de confort. La proportion de sujets ayant reçu les deux doses les plus élevées recommandées de Beriplex® P/N a été plus importante dans l'ERC chez des patients présentant une hémorragie majeure aiguë que dans l'ERC chez les patients subissant une chirurgie/procédure invasive, car plus de sujets de l'essai chez des patients présentant une hémorragie majeure aiguë avaient un RNI initial dans les intervalles de 4–6 et > 6,0. Cependant une analyse de la mortalité et des taux de facteurs chez les sujets présentant une hémorragie majeure a révélé que les sujets qui sont morts avaient des taux de facteurs médians similaires à ceux des sujets qui ne sont pas morts. De plus, les patients présentant des valeurs aberrantes correspondant à des taux de facteurs supraphysiologiques n'ont pas eu un taux de mortalité disproportionné par rapport à la population globale.

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

*Les effets indésirables du médicament répertoriés ci-dessous ont été relevés au cours de l'utilisation de Beriplex® P/N après sa commercialisation. Cette liste n'inclut pas les effets déjà mentionnés dans le cadre des essais cliniques sur Beriplex® P/N (veuillez consulter la rubrique **Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques**).*

- Coagulation intravasculaire disséminée
- Formation d'anticorps

Le manque d'efficacité, pour tout médicament, est généralement considéré comme un effet indésirable attendu et documenté. Des cas de manque d'efficacité ont été signalés.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Le complexe prothrombique humain neutralise les effets d'un traitement aux antagonistes de la vitamine K, mais aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue.

### **Interactions médicament-médicament**

Beriplex® P/N neutralise les effets d'un traitement aux antagonistes de la vitamine K.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie. Beriplex® P/N contient jusqu'à 343 mg de sodium (environ 15 mmol) par 100 mL. Cette quantité est à prendre en considération chez les patients suivant un régime alimentaire dont l'apport en sodium est contrôlé.

## **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

## **Effets au médicament sur les essais de laboratoire**

Lors de la réalisation d'exams de la coagulation, qui sont sensibles à l'héparine, chez un patient recevant des doses élevées de complexe prothrombique humain, l'héparine entrant dans la composition du produit administré doit être prise en considération.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La dose doit être calculée sur la base de chaque cas individuel. La posologie doit être adaptée en fonction des demi-vies des différents facteurs de coagulation du complexe prothrombique (veuillez consulter la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

La posologie individuelle nécessaire ne peut être déterminée que sur la base d'évaluations régulières des taux plasmatiques du facteur de coagulation à corriger, ou sur la base d'un test global évaluant les taux du complexe prothrombique (test de Quick, RNI), ainsi qu'en effectuant un suivi régulier de l'état clinique du patient.

Dans le cas d'interventions chirurgicales majeures, il est essentiel de réaliser un suivi précis du traitement substitutif à l'aide de tests de coagulation (tests spécifiques évaluant les facteurs de coagulation ou tests globaux évaluant les taux du complexe prothrombique).

Administrer de la vitamine K simultanément aux patients recevant Beriplex. L'administration répétée de Beriplex chez des patients nécessitant de façon urgente l'inversion de l'effet du traitement par antagoniste de la vitamine K n'est pas appuyée par des données cliniques et n'est donc pas recommandée.

Inverser l'effet des antagonistes de la vitamine K expose les patients au risque thromboembolique associé à la maladie sous-jacente. La reprise du traitement d'anticoagulation doit être envisagée prudemment aussitôt que possible (veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique**).

## **Posologie recommandée et modification posologique**

### **Hémorragies et prophylaxie périopératoire des hémorragies lors d'un traitement aux antagonistes de la vitamine K**

La dose dépendra du rapport normalisé international (RNI) avant traitement et du RNI visé. Le RNI pré-traitement doit être mesuré le plus près possible du moment de l'administration afin de calculer la dose appropriée de Beriplex. Le tableau suivant indique les doses approximatives (en mL/kg de poids corporel [p.c.] pour le produit reconstitué et en UI de facteur IX/kg de p.c.) requises afin de normaliser le RNI (p. ex.  $\leq 1,3$ ) en fonction de différentes valeurs initiales du RNI.

RNI pré-traitement*	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dose approximative en mL/kg de p.c.†	1	1,4	2
Dose approximative en UI de facteur IX /kg de p.c.	25	35	50

\* RNI = [temps de prothrombine de l'échantillon du patient/temps de prothrombine du plasma de contrôle]<sup>ISI</sup>. Les résultats servent à calculer la sensibilité relative de l'échantillon par rapport à l'indice international de sensibilité (ISI) de l'OMS.

† Dose fondée sur la puissance réelle indiquée sur l'étiquette du flacon, laquelle peut varier entre 20 et 31 UI de facteur IX/mL après la reconstitution.

La dose est basée sur un poids corporel inférieur ou égal à 100 kg. Pour les patients qui pèsent plus de 100 kg, la dose unique maximale (en UI de facteur IX) ne doit donc pas dépasser 2 500 UI pour un RNI de 2,0 - 3,9, 3 500 UI pour un RNI de 4,0 - 6,0 et 5 000 UI pour un RNI > 6,0.

La correction d'une altération de l'hémostase causée par un antagoniste de la vitamine K est obtenue habituellement environ 30 minutes après l'injection. Administrer de la vitamine K simultanément aux patients recevant Beriplex. La vitamine K est administrée pour maintenir les taux de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K une fois que les effets de Beriplex ont diminué.

Ces recommandations reposent sur les données d'études cliniques menées chez un nombre limité de patients. La récupération et la durée de l'effet peuvent varier, et le suivi du RNI est donc obligatoire pendant et après le traitement.

### **Reconstitution et administration**

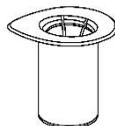
Beriplex® P/N doit être reconstitué selon les directives énoncées ci-dessous.

#### **Produits pour usage parentéral :**

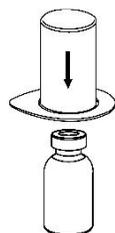
Il convient de reconstituer et de prélever Beriplex® P/N dans des conditions aseptiques.

***Amener le produit et le solvant (diluant) à la température ambiante.*** Retirer les capuchons protecteurs des flacons de produit et de diluant, puis nettoyer les bouchons de caoutchouc à l'aide d'une solution antiseptique et laisser sécher avant d'ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial®.

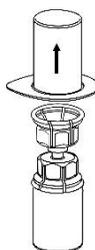
1. Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial<sup>®</sup> en retirant le capuchon. Ne **pas** retirer le dispositif Mix2Vial<sup>®</sup> de l'emballage transparent!



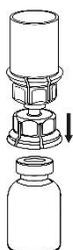
2. Placer le **flacon de diluant** sur une surface plane et propre et le tenir fermement. Saisir Mix2Vial<sup>®</sup> et son emballage, puis enfoncer **vers le bas** la pointe de l'adaptateur **bleu** au travers du bouchon du flacon de diluant **tout en la tenant bien droite**.



3. Retirer soigneusement l'emballage transparent dans lequel se trouve le dispositif Mix2Vial<sup>®</sup> en tenant l'emballage par le rebord, puis en le tirant **vers le haut**. S'assurer de ne retirer que l'emballage et non le dispositif Mix2Vial<sup>®</sup>.



4. Après avoir posé le **flacon de produit** sur une surface plane et rigide, retourner le flacon de diluant, auquel est attaché le dispositif Mix2Vial<sup>®</sup>, et enfoncer **vers le bas** la pointe de l'adaptateur **transparent** au travers du bouchon du flacon de produit **tout en la tenant bien droite**. Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon du produit.



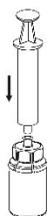
5. Saisir d'une main la partie du Mix2Vial® comprenant le flacon de produit reconstitué et de l'autre, la partie comprenant le flacon de diluant, dévisser soigneusement, dans le sens antihoraire, le dispositif en deux pièces. Jeter le flacon de diluant et l'adaptateur Mix2Vial® bleu auquel il est fixé.



6. Faire tourner doucement le flacon de produit auquel l'adaptateur transparent est toujours fixé jusqu'à ce que le produit soit complètement dissous. Ne pas secouer le flacon.



7. Aspirer de l'air dans une seringue stérile vide. En gardant le flacon de produit à la verticale, visser, dans le sens horaire, la seringue au raccordement de type Luer-Lock du dispositif Mix2Vial®. Appuyer sur le piston de la seringue afin d'injecter l'air dans le flacon de produit.



#### **Prélèvement de la solution et utilisation :**

8. Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, retourner le flacon de produit et aspirer la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.



9. Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston de la seringue orienté vers le bas) et dévisser, dans le sens antihoraire, le dispositif transparent Mix2Vial® de la seringue.



Ce produit médicamenteux ne doit être mélangé à aucun autre produit médicamenteux à l'exception de ceux mentionnés dans la section **Reconstitution et administration**.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Après la filtration ou l'élimination, le produit reconstitué doit être examiné à l'œil nu afin d'y déceler toute particule ou décoloration avant l'administration. Il ne faut pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des particules.

Il faut veiller à ce que du sang ne pénètre pas dans la seringue remplie de produit : il y a un risque que le sang coagule à l'intérieur de la seringue, ce qui pourrait entraîner l'administration de caillots de fibrine au patient. La solution reconstituée devrait être administrée par voie intraveineuse à l'aide d'une tubulure d'injection/de perfusion distincte (ne pas excéder 3 UI/kg/min, maximum : 210 UI/min, approximativement 8 mL/min).

Si plus d'un flacon de Beriplex est nécessaire, il est possible de regrouper le contenu de plusieurs flacons de Beriplex pour une seule perfusion en utilisant un dispositif de perfusion disponible sur le marché.

La solution Beriplex ne doit pas être diluée.

Comme Beriplex® P/N ne contient aucun agent de conservation, le produit reconstitué doit être administré immédiatement afin de garantir sa stérilité. S'il n'est toutefois pas administré immédiatement, la durée de conservation ne doit pas dépasser 3 heures à température ambiante.

## **SURDOSAGE**

L'administration de doses élevées de concentré du complexe prothrombique a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. En cas de surdosage, le risque de complications thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée est accru chez les patients déjà à risque de ces complications. Afin d'éviter un surdosage, un suivi régulier de l'état de la coagulation est indiqué au cours du traitement.

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

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

### **Mode d'action et pharmacodynamique**

Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X, qui sont synthétisés dans le foie grâce à la vitamine K, sont communément appelés complexe prothrombique. En plus de ces facteurs de coagulation, Beriplex® P/N contient la protéine C et la protéine S, des inhibiteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K.

Le facteur VII est le précurseur inactif de l'enzyme sérine protéase active nommée facteur VIIa. C'est par le biais du Facteur VIIa que la voie extrinsèque de la coagulation sanguine est initiée. Le facteur VIIa forme un complexe avec la thromboplastine tissulaire, qui, à son tour, active les facteurs de coagulation IX et X; ce qui donne naissance aux facteurs IXa et Xa. Au cours de l'activation de la cascade de la coagulation, la prothrombine (facteur II) est activée et transformée en thrombine. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène est converti en fibrine, ce qui engendre la formation d'un caillot. La production normale de thrombine est également d'une importance capitale pour la fonction plaquettaire dans le cadre de l'hémostase primaire.

Les autres ingrédients contenus dans Beriplex® P/N, la protéine C et la protéine S, sont aussi synthétisés dans le foie. L'activité biologique de la protéine C est renforcée par la protéine S, qui est son cofacteur. Environ 60 % de la protéine S sont complexés à la protéine de liaison C4b (C4BP) et dirigent probablement la C4BP à la surface des cellules, au site de la lésion. Les 40 % restant de la protéine S jouent le rôle d'un cofacteur anticoagulant pour la protéine C activée, renforçant l'inactivation des facteurs procoagulants Va et VIIIa de manière à restreindre la formation de caillots au site de la lésion vasculaire. Le déficit en protéine C est associé à une augmentation du risque de thrombose.

Une déficience isolée grave en facteur VII aboutit à une réduction de la formation de thrombine et à une tendance hémorragique causée par une altération de la formation de fibrine et de l'hémostase primaire. La déficience isolée en facteur IX est l'une des formes classiques de l'hémophilie (hémophilie B). Bien que très rare, la déficience isolée en facteur II ou X, dans sa forme grave, est la cause d'une tendance hémorragique similaire à celle observée dans l'hémophilie classique.

La déficience acquise des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K survient lors d'un traitement aux antagonistes de la vitamine K. Si cette déficience devient grave, une tendance hémorragique, également grave, apparaît et se caractérise par des saignements rétro-péritonéaux ou cérébraux plutôt que par des hémorragies musculaires et articulaires.

L'insuffisance hépatique grave résulte également en une forte réduction des taux de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K ainsi qu'en une tendance hémorragique cliniquement significative. Toutefois, cette activité est souvent complexe en raison de la présence simultanée d'une coagulation intravasculaire continue et peu prononcée, d'un faible compte plaquettaire, d'une déficience en inhibiteurs de coagulation et d'une perturbation de la fibrinolyse.

L'administration du complexe prothrombique humain permet d'augmenter les taux plasmatiques des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K et peut corriger temporairement les troubles de la coagulation chez les patients atteints d'une déficience de l'un ou de plusieurs de ces facteurs.

#### Rapport normalisé international (RNI)

Dans les ERC contrôlés contre l'administration de plasma chez des patients présentant une hémorragie majeure aiguë, le RNI a été déterminé à différents moments après le début ou la fin de la perfusion, selon le plan de l'étude. Le RNI était au-dessus de 3,0 avant la perfusion et avait baissé à une valeur médiane de 1,20 à l'évaluation 30 minutes après le début de l'instauration de Beriplex. En revanche, la valeur médiane chez les patients recevant du plasma était de 2,4 à 30 minutes après le début de la perfusion. Les différences de RNI entre les patients recevant Beriplex et du plasma ont été statistiquement significatives dans l'essai à répartition aléatoire contrôlé contre l'administration de plasma jusqu'à 12 heures après le début de la perfusion (**Tableau 3**).

La relation entre ces valeurs ou d'autres valeurs du RNI et l'hémostase clinique chez les patients n'a pas été établie.

**Tableau 3 : RNI médian (min.-max.) après le début de la perfusion dans les ERC**

Étude	Traitement	Valeurs initiales	30 min	1 h	2-3 h	6-8 h	12 h	24 h
Étude chez les patients présentant des hémorragies majeures aiguës	Beriplex® P/N (n = 98)	3,90 (1,8–20,0)	1,20* (0,9–6,7)	1,30* (0,9–5,4)	1,30* (0,9–2,5)	1,30* (0,9–2,1)	1,20* (0,9–2,2)	1,20 (0,9–3,8)
	Plasma (n = 104)	3,60 (1,9–38,9)	2,4 (1,4–11,4)	2,1 (1,0–11,4)	1,7 (1,1–4,1)	1,5 (1,0–3,0)	1,4 (1,0–3,0)	1,3 (1,0–2,9)
Étude chez les patients devant subir une chirurgie/des procédures invasives urgentes	Beriplex® P/N (n = 87)	2,90 (2,0–17,0)	1,30* (0,9–7,0)	1,20* (0,9–2,5)	1,30* (0,9–39,2)	1,30* (1,0–10,3)	NR	1,20 (0,9–2,7)
	Plasma (n = 81)	2,90 (2,0–26,7)	2,15 (1,4–5,4)	1,90 (1,3–5,7)	1,70 (1,1–3,7)	1,60 (1,0–5,8)	NR	1,30 (1,0–2,7)

\* Différence statistiquement significative comparativement à l'administration de plasma selon un test de Wilcoxon bilatéral  
RNI = rapport normalisé international; NR = non recueilli.

### Pharmacocinétique

Les données sur la pharmacocinétique et la récupération *in vivo* (RIV) ont été générées dans une étude auprès de volontaires en santé (n = 15) et dans deux études sur l'inversion de l'effet du traitement par antagoniste de la vitamine K chez des patients pour traiter une hémorragie majeure aiguë ou devant subir une chirurgie/des procédures invasives urgentes (n = 98, n = 87). Les paramètres de pharmacocinétique tirés des données provenant de l'étude menée chez des sujets en santé pourraient ne pas être directement applicables aux patients présentant une élévation du RNI due au traitement d'anticoagulation par AVK. La RIV est l'augmentation du taux de facteurs mesurables dans le plasma (UI/mL) à laquelle on peut s'attendre à la suite d'une perfusion de facteurs (UI/kg) administrés sous la forme d'une dose de Beriplex.

Les RIV cumulatives pour les facteurs II, VII, IX et X ainsi que pour les protéines C et S ont été atteintes dans un intervalle de temps de 3 heures. Les paramètres pharmacocinétiques et la RIV cumulative sont présentés au **Tableau 3** et au **Tableau 4**.

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K après une perfusion unique de Beriplex chez des sujets en santé (Moyenne [É.-T.], N = 15)**

Paramètre	Facteur IX	Facteur II	Facteur VII	Facteur X	Protéine C	Protéine S
Demi-vie terminale (h)	42,4 (41,6)	60,4 (25,5)	5,0 (1,9)	31,8 (8,7)	49,6 (32,7)	50,4 (13,4)
RIV (unités/dL par unités/kg de p.c.)*	1,6 (0,4)	2,2 (0,3)	2,5 (0,4)	2,2 (0,4)	2,9 (0,3)	2,0 (0,3)
ASC (UI/dL x h)	1850,8 (1001,4)	7282,2 (2324,9)	512,9 (250,1)	6921,5 (1730,5)	5397,5 (2613,9)	3651,6 (916,3)
Clairance (mL/kg x h)	3,7 (1,6)	1,0 (0,3)	7,4 (4,1)	1,3 (0,3)	1,5 (0,9)	1,2 (0,3)
TRM (h)†	47,3 (49,5)	82,0 (34,2)	7,1 (2,7)	45,9 (12,6)	62,4 (42,1)	70,3 (18,3)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)‡	114,3 (54,6)	71,4 (13,7)	45,0 (10,7)	55,5 (6,7)	62,2 (17,4)	78,8 (11,6)

\* RIV : Récupération in vivo

† TRM : Temps de résidence moyen

‡ V<sub>ss</sub> : Volume de distribution à l'état d'équilibre

**Tableau 4 : Récupération in vivo dans les ERC\***

Paramètre	Cumulative (unités/dL par unités/kg de p.c.)			
	Étude chez les patients présentant des hémorragies majeures aiguës (N = 98)		Étude chez les patients devant subir une chirurgie/des procédures invasives urgentes (N = 87)	
	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 %†	Moyenne (É.-T.)	IC à 95 %†
Facteur IX	1,29 (0,71)	(1,14–1,43)	1,15 (0,57)	(1,03–1,28)
Facteur II	2,00 (0,88)	(1,82–2,18)	2,14 (0,74)	(1,98–2,31)
Facteur VII	2,15 (2,96)	(1,55–2,75)	1,90 (4,50)	(0,92–2,88)
Facteur X	1,96 (0,87)	(1,79–2,14)	1,94 (0,69)	(1,79–2,09)
Protéine C	2,04 (0,96)	(1,85–2,23)	1,88 (0,68)	(1,73–2,02)
Protéine S	2,17 (1,66)	(1,83–2,50)	2,81 (1,95)	(2,38–3,23)

\* ITT-E : Intention de traiter – Efficacité

† IC : Intervalle de confiance

**Absorption :** Comme Beriplex<sup>®</sup> P/N est administré par voie intraveineuse, la préparation est immédiatement disponible; la biodisponibilité est proportionnelle à la dose administrée.

**Distribution :** Beriplex<sup>®</sup> P/N est distribué dans l'organisme de la même façon que les facteurs de coagulation II, VII, IX et X endogènes.

**Métabolisme :** Beriplex<sup>®</sup> P/N est métabolisé dans l'organisme de la même façon que les facteurs de coagulation II, VII, IX et X endogènes.

**Excrétion :** Beriplex<sup>®</sup> P/N est excrété de la même façon que les facteurs de coagulation II, VII, IX et X endogènes.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Beriplex<sup>®</sup> P/N 500 et Beriplex<sup>®</sup> P/N 1000 peuvent être conservés soit au réfrigérateur soit à la température ambiante (de +2°C à +25°C) pour la période indiquée par la date d'expiration imprimée sur la boîte et le flacon de produit. La durée de conservation de Beriplex<sup>®</sup> P/N est de 36 mois. **Ne pas congeler**, cela pourrait endommager le contenant du solvant. Lors de l'entreposage, il convient de conserver Beriplex<sup>®</sup> P/N dans sa boîte.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Toute fraction de solution restante et tout matériel ayant servi à l'administration doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Beriplex<sup>®</sup> P/N est disponible sous deux formulations : Beriplex<sup>®</sup> P/N 500 / Beriplex<sup>®</sup> P/N 1000. Il est offert sous forme de poudre lyophilisée (blanche ou légèrement colorée) dans un flacon à usage unique; il contient aussi un flacon avec le volume adéquat d'eau stérile pour préparations injectables, Ph. Eur., fourni comme solvant (diluant) (**Tableau** ). La boîte de produit comprend également un dispositif de transfert muni d'un filtre sans aiguille Mix2Vial<sup>®</sup> nécessaire à la reconstitution et à l'élimination du produit.

**Tableau 6: Formulations de Beriplex<sup>®</sup> P/N**

Formulation Beriplex <sup>®</sup> P/N	Facteur IX/Flacon	Solvant (Diluant)
Beriplex <sup>®</sup> P/N 500	500 UI de facteur IX/flacon	Flacon unique de 20 mL
Beriplex <sup>®</sup> P/N 1000	1000 UI de facteur IX/flacon	Flacon unique de 40 mL

Chaque flacon de Beriplex<sup>®</sup> P/N contient les ingrédients indiqués dans le **Tableau 7**.

**Tableau 7 : Liste des ingrédients médicinaux contenus dans Beriplex® P/N**

<b>Ingrédients médicinaux</b>	<b>Contenu après reconstitution (UI/mL)</b>	<b>Beriplex® P/N 500</b>	<b>Beriplex® P/N 1000</b>
Facteur II	20 - 48	380 – 800 UI/flacon	760 – 1600 UI
Facteur VII	10 - 25	200 – 500 UI/flacon	400 – 1000 UI
Facteur IX	25	500 UI/flacon	1000 UI
Facteur X	22 - 60	500 – 1 020 UI/flacon	1000 – 2040 UI
Protéine C	15 - 45	420 – 820 UI/flacon	840 – 1640 UI
Protéine S	12 - 38	240 – 680 UI/flacon	480 – 1360 UI

Beriplex® P/N contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : héparine, antithrombine III humaine, albumine humaine, chlorure de sodium, citrate de sodium et acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (en petites quantités pour l'ajustement du pH). Les composants pour le conditionnement de Beriplex® P/N ne contiennent pas de latex.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Nom propre :	Facteurs de coagulation humains II, VII, IX et X, protéine C et protéine S
Formule moléculaire et masse moléculaire :	Facteur II : $\approx 71,6$ kDa Facteur VII : 50 kDa Facteur IX : 57 kDa Facteur X : 58,8 kDa Protéine C : 62 kDa Protéine S : 69 kDa
Propriétés physicochimiques :	Beriplex <sup>®</sup> P/N est offert sous forme de poudre pour solution qui est soluble dans l'eau.

#### **Caractéristiques du produit**

Beriplex<sup>®</sup> P/N est une préparation lyophilisée des protéines plasmatiques du complexe prothrombique humain. Il contient les facteurs de coagulation sanguine II, VII, IX et X ainsi que la protéine C et la protéine S. Le facteur IX est le facteur principal en ce qui concerne la puissance de la préparation telle qu'elle est indiquée sur l'étiquette. La puissance mesurée du facteur II n'est pas inférieure à 70 % et n'est pas supérieure à 150 % de la puissance mesurée du facteur IX. La préparation est stérile et exempte de substances pyrogènes, et ne contient aucun agent de conservation antimicrobien.

#### **Inactivation des virus**

Étant donné que Beriplex<sup>®</sup> P/N est fabriqué à partir de pools de plasma humain, il existe un risque que ce dernier puisse contenir des agents infectieux tels les virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) et de type 2 (VIH-2), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'hépatite A (VHA), ainsi que le parvovirus B19 (PVB19). Trois principales mesures complémentaires sont mises en œuvre afin de prévenir la contamination potentielle du produit médicamenteux final :

- la sélection et l'analyse de la matière première afin de s'assurer de l'absence de virus détectables;
- l'analyse des pools de plasma destinés au fractionnement afin de s'assurer de l'absence de virus infectieux;

- l'inactivation et l'élimination des virus par le biais des étapes de fabrication : certaines étapes sont sélectionnées et évaluées dans le cadre d'études de validation de l'inactivation virale afin de déterminer leur capacité à inactiver ou éliminer les virus.

En ce qui a trait à la réduction de la charge virale, la sélection de la matière première en vue de la fabrication de Beriplex<sup>®</sup> P/N est effectuée rigoureusement par la sélection des centres de collecte de plasma, la sélection des donneurs et la sélection des dons. Les centres de collecte de plasma sont autorisés sous licence et inspectés par les autorités compétentes pertinentes, puis vérifiés par CSL Behring. L'admissibilité des donneurs est confirmée au moyen d'un examen physique, d'un interrogatoire exhaustif (basé sur un questionnaire prédéfini) et d'une politique d'exclusion. Tous les dons sont soumis à des tests de dépistage des marqueurs sérologiques (tests obligatoires pour détecter l'antigène de l'hépatite B [AgHB] et les anticorps dirigés contre le VIH-1, VIH-2 et le VHC).

De plus, les pools d'échantillons des dons sont soumis à des tests des acides nucléiques (TAN)/de réaction en chaîne de la polymérase (RCP) afin de détecter la présence de matériel génomique du VHA, VHB, VHC et VIH-1 ainsi que des titres élevés du PVB19 et les dons de plasma positifs pour la présence de ces virus, ou présentant un titre élevé du PVB19, sont interdits. Comme mesure du contrôle de la qualité, seuls les pools de plasma destinés au fractionnement qui sont négatifs pour l'AgHB et les anticorps contre le VIH 1/2 et non-réactifs pour la présence de l'ARN du VHA, l'ADN du VHB, l'ARN du VHC, l'ARN du VIH-1 et de titres élevés de l'ADN du PVB19 sont libérés. Les analyses TAN/RCP complètent la sélection des dons et les examens sérologiques; par conséquent, les pools de plasma destinés au fractionnement qui viendraient qu'à contenir des virus transmissible par le biais de transfusions, c.-à-d. le VHA, VHB, VHC et le VIH-1, ne contiendraient que de très faibles quantités de ces derniers. De plus, le pool de plasma destiné au fractionnement possède une limite de charge virale en PVB19 ( $\leq 4 \log_{10}$  UI d'ADN du parvovirus B19/mL), ce qui complète la capacité de réduction virale du processus de fabrication en ce qui a trait à l'inactivation et l'élimination du PVB19.

Des expériences ont été effectuées afin d'évaluer la capacité de certaines étapes sélectionnées du processus de fabrication de Beriplex<sup>®</sup> P/N à inactiver ou à éliminer divers virus. Tout au long du processus de fabrication de Beriplex<sup>®</sup> P/N, les étapes suivantes ont été désignées comme ayant un potentiel considérable d'élimination et d'inactivation des virus : la pasteurisation (traitement thermique, dans une solution aqueuse, pendant 10 heures à 60°C) et la filtration des virus (filtration de 20 nm avec 2 filtres en série). D'autres étapes de la fabrication ont contribué à la capacité de réduction globale de la charge virale : la précipitation au sulfate d'ammonium suivi d'une adsorption au phosphate de calcium. L'étape de la précipitation au sulfate d'ammonium a aussi été validée pour sa capacité de réduction des virus.

Les résultats des études de validation virale ont démontré une inactivation efficace et robuste des virus enveloppés et du VHA au moyen de la pasteurisation, ainsi qu'une élimination efficace et robuste de tous les virus à l'étude au moyen de la filtration. Par ailleurs, il a été démontré que la pasteurisation inactivait le PVB19 par un facteur de réduction moyen de 3,5 log<sub>10</sub>. Il est donc possible de conclure que le processus de fabrication de Beriplex® P/N offre une marge élevée d'innocuité à l'égard d'une vaste gamme de virus. Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC ainsi que vis-à-vis des virus non enveloppés VHA et PVB19.

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude clinique non contrôlée de phase III (BE1116\_3001) a été menée avec Beriplex® P/N auprès de patients atteints d'une déficience acquise en facteurs de coagulation du complexe prothrombique. Cette étude clinique a été conçue pour évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité clinique générale.

De plus, l'étude BE1116\_1001 a été réalisée afin d'étudier les propriétés pharmacocinétiques (PK) d'une dose unique de Beriplex® P/N chez des sujets en santé (veuillez consulter la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Deux essais prospectifs de non-infériorité à répartition aléatoire et contrôlés ont été menés avec Beriplex® P/N chez des sujets présentant une déficience acquise en facteurs de coagulation due à un antagoniste de la vitamine K administré par voie orale. Les études cliniques ont été conçues pour comparer l'efficacité et l'innocuité de Beriplex® P/N et de l'administration de plasma.

**Tableau 8** présente un résumé des caractéristiques clés pour les études ci-dessous.

**Tableau 8 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques sur Beriplex® P/N**

Numéro de l'étude	Organisation de l'étude	Dose	Patients à l'étude (n=nombre)	Âge moyen (Intervalle)	Sexe
<b>BE1116_1001</b>	Étude de phase I unicentrique, ouverte, prospective et non contrôlée.	Dose unique i.v. de 50 UI de facteur IX par kg de p.c. sur une période d'environ 19 min (≈ 200 UI/min).	Patients sains (n=15).	44 (18-62) ans	7 F / 8 H
<b>BE1116_3001</b>	Étude de phase III multinationale, multicentrique, ouverte, prospective et non contrôlée.	Dose unique i.v. de 25, 35 ou 50 UI du facteur IX par kg de p.c. (selon le RNI de base) sur une période d'environ 12 min (≈ 188 UI/min).	Patients atteints d'une déficience acquise en facteurs de coagulation et nécessitant une inversion urgente d'un traitement aux anticoagulants oraux (n=43).	70 (22-85) ans	22 F / 21 H
<b>BE1116_3002</b>	ERC prospectif de non-infériorité, multicentrique, ouvert et contrôlé	Une dose unique de Beriplex® P/N (25, 35 ou 50 UI/kg) basée sur le contenu nominal en facteur IX ou une dose de	Sujets présentant une déficience acquise en facteurs de coagulation due à un traitement par	<u>Beriplex :</u> 72 (29-96) ans	<u>Beriplex :</u> 48 F / 50 H

	contre traitement actif	plasma (10, 12 ou 15 mL/kg) ont été calculées selon le RNI initial du sujet (2-< 4, 4-6, > 6, respectivement).	antagoniste de la vitamine K par voie orale pour traiter une hémorragie majeure aiguë (n=212).	<u>Plasma</u> : 72 (26-92) ans	<u>Plasma</u> : 53 F / 51 H
<b>BE1116_3003</b>	ERC prospectif de non-infériorité, multicentrique, ouvert et contrôlé contre traitement actif	Les doses de Beriplex® P/N (25, 35 ou 50 UI/kg) basées sur le contenu nominal en facteur IX et les doses de plasma (10, 12 ou 15 mL/kg) ont été calculées selon le RNI initial du sujet (2-< 4, 4-6, > 6, respectivement).	Sujets présentant une déficience acquise en facteurs de coagulation due à un traitement par antagoniste de la vitamine K par voie orale et nécessitant une chirurgie/procédure invasive urgente (n=176).	<u>Beriplex</u> : 70 (32-94) ans  <u>Plasma</u> : 66 (27-90) ans	<u>Beriplex</u> : 37 F / 50 H  <u>Plasma</u> : 31 F / 50 H

i.v. = intraveineuse; p.c. = poids corporel; RNI = rapport normalisé international; F = femme; H = homme.

## **Étude non contrôlée**

### **Étude BE1116\_3001**

Dans le cadre de l'étude, 43 patients (22 femmes et 21 hommes) ont été traités avec Beriplex® P/N. Tous les sujets étaient caucasiens. Les chercheurs ont fourni une évaluation ou un jugement de l'efficacité clinique du traitement avec Beriplex® P/N à interrompre une hémorragie en cours ou à éviter l'hémorragie excessive durant une intervention chirurgicale. L'étude BE1116\_3001 a été entreprise en vue de constituer des données pivots sur l'innocuité de Beriplex® P/N dans le renversement de la coagulopathie chez les patients recevant un traitement aux anticoagulants oraux et qui requièrent dont le RNI doit immédiatement être corrigé en raison d'une chirurgie urgente ou d'une hémorragie aiguë.

Cette étude avait pour objectif premier de démontrer la capacité de Beriplex® P/N à renverser de façon efficace l'effet d'anticoagulants oraux par une réduction des valeurs du RNI. Les objectifs secondaires consistaient à examiner la capacité de Beriplex® P/N à augmenter convenablement les taux plasmatiques des facteurs de coagulation II, VII, IX, X, de la protéine C et de la protéine S afin d'évaluer l'interruption des hémorragies spontanées ou provoquées par un traumatisme ainsi que la capacité à éviter les hémorragies excessives durant ou après une intervention chirurgicale urgente. Ils avaient également pour but d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de Beriplex® P/N.

Les patients ont reçu une dose unique de 25, 35 ou 50 UI de facteur IX par kg de p.c. déterminée de la façon suivante en fonction de leur RNI de base (2-<4, 4-6, >6, respectivement).

Le RNI, le temps de prothrombine, l'activité des facteurs II, VII, IX et X, la protéine C et la protéine S ont été déterminés avant le traitement puis 30 minutes, 1, 3, 6, 12, 24 et 48 heures après la fin de l'infusion de Beriplex® P/N. Les analyses sérologiques pour les marqueurs viraux étaient constituées d'immuno-essais enzymatiques afin de détecter la présence des anticorps anti-VIH-1/VIH-2, anti-VHC, anti-VHA (IgG/IgM), anti-parvovirus B19 (IgG/IgM) ainsi que l'AgHBs. Des tests de RCP ont également été réalisés afin de déterminer la présence du parvovirus B19, du VHA, du VHB, du VHC et du VIH. Les essais ont été effectués avant le traitement, puis aux jours 8 à 11 dans le cas de l'anti-parvovirus B19, un mois après l'infusion dans le cas de l'anti-parvovirus B19 (IgG/IgM) et l'anti-VHA (IgG/IgM), et trois mois après l'infusion dans le cas de l'anti-VHC, l'anti-VIH-1 ou -2, l'anti-VHA (IgG/IgM) et l'AgHBs.

Une baisse rapide du RNI  $\leq 1,3$  dans les 30 minutes suivant l'administration de Beriplex<sup>®</sup> P/N a été observée chez 40 des 43 patients (93 %) faisant partie de la population en intention de traiter. Trois des 43 patients (7%) ne présentaient pas de baisse rapide du RNI selon la définition du protocole. Toutefois, leur RNI 30 minutes après l'infusion était de 1,4, un taux qui peut être considéré comme presque normalisé d'un point de vue clinique. L'infusion unique de Beriplex<sup>®</sup> P/N a entraîné une augmentation directe de tous les taux plasmatiques pour les facteurs II, VII, IX et X, la protéine C et la protéine S atteignant des valeurs médianes normales ou s'en rapprochant.

En général, on s'attend à ce que 1 UI de facteur IX par kg de p.c. augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 1,3 % (0,013 UI/mL) de la normale; 1 UI de facteur VII par kg de p.c. augmente l'activité plasmatique du facteur VII de 1,6 % (0,016 UI/mL) de la normale; et 1 UI de facteur II ou de facteur X par kg de p.c. augmente l'activité plasmatique du facteur II ou du facteur X, respectivement, de 1,9 % (0,019 UI/mL) de la normale. On peut s'attendre à une augmentation d'environ 2 % pour chaque UI par kg de p.c. pour ce qui est de la protéine C et de la protéine S.

Les chercheurs ont évalué l'efficacité clinique comme étant très bonne chez 40 des 43 patients (93 %) et satisfaisante chez 2 des 43 patients (5 %). On peut donc considérer que Beriplex<sup>®</sup> P/N s'est révélé efficace chez 42 des 43 patients (98 %) qui ont participé à cette étude. L'évaluation par les chercheurs du traitement avec Beriplex<sup>®</sup> P/N chez le patient restant était « douteuse », c'est-à-dire que le traitement a été inefficace. Le patient, qui a été traité pour une hémorragie de la vessie et qui souffrait d'une tumeur maligne de la vessie, présentait des antécédents d'hématurie une semaine avant d'être inclus dans l'étude. L'hémorragie, probablement causée par un épithéliome malin, n'a pu être interrompue uniquement par une normalisation du système de coagulation.

## **Essais à répartition aléatoire contrôlés contre l'administration de plasma**

### **Étude BE1116\_3002**

L'efficacité de Beriplex<sup>®</sup> P/N a été évaluée dans un ERC prospectif de non-infériorité, multicentrique, ouvert (à l'insu de l'évaluateur) et contrôlé contre traitement actif chez des sujets qui avaient été traités par AVK et qui nécessitaient un remplacement urgent de leurs facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K pour traiter une hémorragie majeure aiguë. Un total de 216 sujets présentant une déficience acquise en facteurs de coagulation due à un traitement par antagoniste de la vitamine K par voie orale ont été répartis aléatoirement pour recevoir une dose unique de Beriplex<sup>®</sup> P/N ou de plasma. Deux cent douze (212) sujets ont reçu Beriplex<sup>®</sup> P/N ou du plasma pour une hémorragie majeure aiguë dans le contexte d'un RNI initial  $\geq 2,0$  et de l'utilisation récente d'une anticoagulothérapie par AVK. Les doses de Beriplex<sup>®</sup> P/N (25 unités/kg, 35 unités/kg, ou 50 unités/kg) basées sur le contenu nominal en facteur IX et les doses de plasma (10 mL/kg, 12 mL/kg ou 15 mL/kg) ont été calculées selon le RNI initial du sujet ( $2 < 4$ ,  $4-6$ ,  $> 6$ , respectivement). La période d'observation a duré pendant 90 jours après la perfusion de Beriplex<sup>®</sup> P/N ou de plasma. La population d'analyse de l'efficacité en intention de traiter modifiée (ITT-E) pour Beriplex<sup>®</sup> P/N incluait 98 sujets et pour le plasma, elle incluait 104 sujets. De plus, de la vitamine K par voie intraveineuse a été administrée.

Le critère d'efficacité était l'efficacité hémostatique pour la période de temps après le début de la perfusion de Beriplex<sup>®</sup> P/N ou de plasma jusqu'à 24 heures. L'efficacité était évaluée selon les

termes « efficace » et « non efficace » par un comité d'adjudication des critères d'évaluation à l'insu pour tous les sujets ayant reçu le médicament à l'étude. Les critères d'une hémostase efficace étaient fondés sur des évaluations cliniques standard incluant les signes vitaux, des mesures du taux d'hémoglobine et des évaluations par TDM à des moments prédéfinis, selon ce qui était pertinent pour le type d'hémorragie (c.-à-d., gastro-intestinale, intracrânienne, visible, musculo-squelettique, etc.). La proportion de sujets présentant une hémostase efficace a été de 72,4 % dans le groupe recevant Beriplex® P/N et de 65,4 % dans le groupe recevant du plasma. La limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour la différence de la proportion de sujets obtenant une hémostase efficace avec Beriplex® P/N moins la proportion de patients obtenant une hémostase efficace avec du plasma a été de -5,8 %, ce qui est supérieur à -10 % et démontre par conséquent la non-infériorité de Beriplex® P/N par rapport au plasma (l'objectif principal de l'étude) (Error! Reference source not found.9). Parce que la limite inférieure de l'IC n'était pas supérieure à zéro, le critère défini de façon prospective pour établir la supériorité de Beriplex® P/N sur le plan de l'efficacité hémostatique (un objectif secondaire) n'a pas été atteint.

**Tableau 9 : Évaluation de l'efficacité hémostatique chez les sujets présentant une hémorragie majeure aiguë**

Évaluation	N <sup>bre</sup> (%) de sujets [IC à 95 %]		Différence Beriplex® P/N – Plasma (%) [IC à 95 %]*
	Beriplex® P/N (n = 98)	Plasma (n = 104)	
Hémostase « efficace »	71 (72,4 %) [62,3; 82,6]	68 (65,4 %) [54,9; 75,8]	(7,1 %) [-5,8; 19,9]

\* Beriplex® P/N non inférieur au plasma si la limite inférieure de l'IC à 95 % > -10 %; Beriplex® P/N supérieur au plasma si la limite inférieure de l'IC à 95 % > 0.

IC = intervalle de confiance; n = nombre de sujets

Un critère d'évaluation supplémentaire a été la réduction du RNI  $\leq 1,3$  à 30 minutes après la perfusion de Beriplex® P/N ou de plasma pour tous les sujets ayant reçu le produit à l'étude. La proportion de sujets présentant une diminution du RNI a été de 62,2 % dans le groupe recevant Beriplex® P/N et de 9,6 % dans le groupe recevant du plasma. L'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de la proportion des sujets avec une diminution du RNI dans le groupe recevant Beriplex® P/N moins la proportion de sujets dans le groupe recevant du plasma a été de 39,4 % à 65,9 %. La limite inférieure de l'IC à 95 % de 39,4 % a démontré la supériorité de Beriplex® P/N par rapport au plasma pour ce critère d'évaluation (Error! Reference source not found.0).

**Tableau 10 : Diminution du RNI (1,3 ou moins à 30 minutes après la fin de la perfusion) dans l'ERC chez des patients ayant une hémorragie majeure aiguë**

Évaluation	N <sup>bre</sup> (%) de sujets [IC à 95 %]		Différence Beriplex <sup>®</sup> P/N – Plasma (%) [IC à 95 %]*
	Beriplex <sup>®</sup> P/N (n = 98)	Plasma (n = 104)	
Diminution du RNI à ≤ 1,3 à 30 min	61 (62,2 %) [52,6; 71,8]	10 (9,6 %) [3,9; 15,3]	(52,6 %) [39,4; 65,9]

\* Beriplex<sup>®</sup> P/N non inférieur au plasma si la limite inférieure de l'IC à 95 % > -10 %; Beriplex<sup>®</sup> P/N supérieur au plasma si la limite inférieure de l'IC à 95 % > 0.

IC = intervalle de confiance; RNI = rapport normalisé international; n = sujets totaux

### Étude BE1116\_3003

L'efficacité de Beriplex<sup>®</sup> P/N a été évaluée dans un ERC prospectif de non-infériorité, multicentrique, ouvert et contrôlé contre traitement actif chez des sujets qui avaient été traités par AVK et qui nécessitaient un remplacement urgent de leurs facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K pour traiter une hémorragie majeure aiguë en raison de leur besoin de subir une chirurgie/procédure invasive urgente. Un total de 181 sujets présentant une déficience acquise en facteurs de coagulation due à un traitement par antagoniste de la vitamine K par voie orale ont été répartis aléatoirement pour recevoir une dose unique de Beriplex<sup>®</sup> P/N ou de plasma. Cent soixante-seize (176) sujets ont reçu Beriplex<sup>®</sup> P/N ou du plasma en raison de leur besoin de subir une chirurgie/procédure invasive urgente dans le contexte d'un RNI initial  $\geq 2,0$  et de l'utilisation récente d'une anticoagulothérapie par AVK. Les doses de Beriplex<sup>®</sup> P/N (25 unités/kg, 35 unités/kg, ou 50 unités/kg) basées sur le contenu nominal en facteur IX et les doses de plasma (10 mL/kg, 12 mL/kg ou 15 mL/kg) ont été calculées selon le RNI initial du sujet (2- < 4, 4-6, > 6, respectivement). La période d'observation a duré pendant 90 jours après la perfusion de Beriplex<sup>®</sup> P/N ou de plasma. La population d'analyse de l'efficacité en intention de traiter modifiée (ITT-E) pour Beriplex<sup>®</sup> P/N incluait 87 sujets et pour le plasma, elle incluait 81 sujets. De plus, de la vitamine K par voie orale ou intraveineuse a été administrée.

Le critère d'efficacité était l'efficacité hémostatique pour la période de temps après le début de la perfusion de Beriplex<sup>®</sup> P/N ou de plasma jusqu'à la fin de la chirurgie/procédure invasive urgente. Les critères d'une hémostase efficace étaient basés sur la différence entre la perte sanguine prédite et la perte sanguine réelle, l'évaluation subjective de l'hémostase et le besoin de produits sanguins supplémentaires contenant des facteurs de coagulation. La proportion de sujets présentant une hémostase efficace a été de 89,7 % dans le groupe recevant Beriplex<sup>®</sup> P/N et de 75,3 % dans le groupe recevant du plasma. La limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour la différence de la proportion de sujets obtenant une hémostase efficace avec Beriplex<sup>®</sup> P/N moins la proportion de patients obtenant une hémostase efficace avec du plasma a été de 2,8 %, ce qui est supérieur à -10 % et démontre par conséquent la non-infériorité de Beriplex<sup>®</sup> P/N par rapport au plasma (l'objectif principal de l'étude) (Error! Reference source not found.11). Parce que la limite inférieure de l'IC était supérieure à 0, le critère défini de façon prospective pour établir la supériorité de Beriplex<sup>®</sup> P/N sur le plan de l'efficacité hémostatique (un objectif secondaire) a aussi été atteint.

**Tableau 11 : Évaluation de l'efficacité hémostatique dans l'ERC chez les patients devant subir une chirurgie/procédure invasive urgente**

Évaluation	N <sup>bre</sup> (%) de sujets [IC à 95 %]		Différence Beriplex <sup>®</sup> P/N – Plasma (%) [IC à 95 %]*
	Beriplex <sup>®</sup> P/N (n = 87)	Plasma (n = 81)	
Hémostase « efficace »	78 (89,7 %) [83,3; 96,1]	61 (75,3 %) [65,9; 84,7]	(14,3 %) [2,8; 25,8]

\* Beriplex<sup>®</sup> P/N non inférieur au plasma si la limite inférieure de l'IC à 95 % > -10 %; Beriplex<sup>®</sup> P/N supérieur au plasma si la limite inférieure de l'IC à 95 % > 0.

IC = intervalle de confiance; n = nombre de sujets

Un critère d'évaluation supplémentaire a été la réduction du RNI  $\leq 1,3$  à 30 minutes après la perfusion de Beriplex<sup>®</sup> P/N ou de plasma pour tous les sujets ayant reçu le produit à l'étude. La proportion de sujets présentant une diminution du RNI a été de 55,2 % dans le groupe recevant Beriplex<sup>®</sup> P/N et de 9,9 % dans le groupe recevant du plasma. L'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de la proportion des sujets avec une diminution du RNI dans le groupe recevant Beriplex<sup>®</sup> P/N moins la proportion de sujets dans le groupe recevant du plasma a été de 31,9 % à 56,4 %. La limite inférieure de l'IC à 95 % de 31,9 % a démontré la supériorité de Beriplex<sup>®</sup> P/N par rapport au plasma pour ce critère d'évaluation (Error! Reference source not found.12). La relation entre une baisse du RNI à une valeur égale ou inférieure à 1,3 et l'efficacité hémostatique n'a pas été établie.

**Tableau 12 : Diminution du RNI (1,3 ou moins à 30 minutes après la fin de la perfusion) dans l'ERC chez des patients devant subir une chirurgie/procédure invasive urgente**

Évaluation	N <sup>bre</sup> (%) de sujets [IC à 95 %]		Différence Beriplex <sup>®</sup> P/N – Plasma (%) [IC à 95 %]*
	Beriplex <sup>®</sup> P/N (n = 87)	Plasma (n = 81)	
Diminution du RNI à $\leq 1,3$ à 30 min	48 (55,2 %) [44,7; 65,6]	8 (9,9 %) [3,4; 16,4]	(45,3 %) [31,9; 56,4]

\* Beriplex<sup>®</sup> P/N non inférieur au plasma si la limite inférieure de l'IC à 95 % > -10 %; Beriplex<sup>®</sup> P/N supérieur au plasma si la limite inférieure de l'IC à 95 % > 0.

IC = intervalle de confiance; RNI = rapport normalisé international; n = sujets totaux

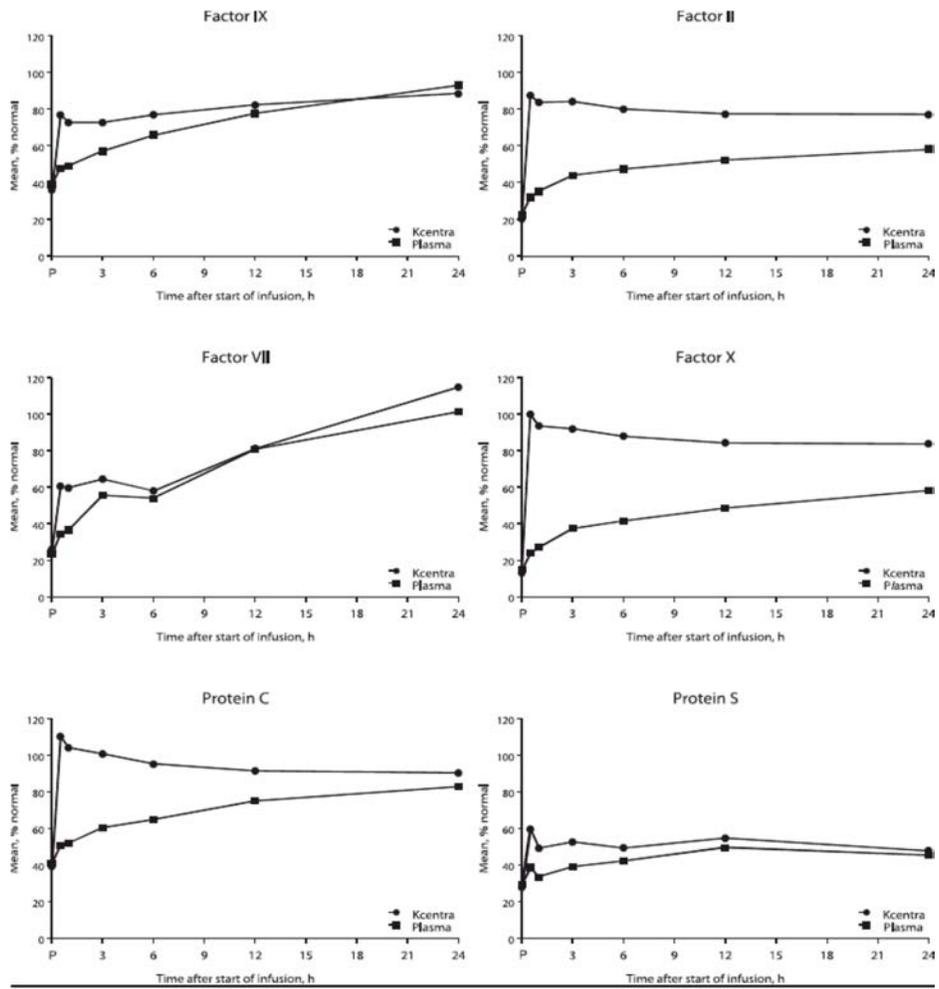
Dans les ERC, les taux des facteurs de coagulation II, VII, IX, X, et des protéines antithrombotiques C et S ont été mesurés après la perfusion de Beriplex<sup>®</sup> P/N ou de plasma et les résultats ont été similaires pour les sujets présentant une hémorragie majeure aiguë ou les sujets devant subir une chirurgie/procédure invasive urgente. Dans l'ERC contrôlé par l'administration de plasma chez des patients présentant une hémorragie majeure aiguë, la durée moyenne de la perfusion de Beriplex<sup>®</sup> P/N a été de 24 minutes ( $\pm 32$  minutes) et la durée moyenne de la perfusion de plasma a été de 169 minutes ( $\pm 143$  minutes). Le volume moyen de la perfusion de Beriplex<sup>®</sup> P/N a été de 105 mL  $\pm 37$  mL et le volume moyen de la perfusion de plasma a été de 865 mL  $\pm$

269 mL. Dans l'ERC contrôlé par l'administration de plasma chez des patients devant subir une chirurgie/des procédures invasives urgentes, la durée moyenne de la perfusion de Beriplex® P/N a été de 21 minutes ( $\pm$  14 minutes) et la durée moyenne de la perfusion de plasma a été de 141 minutes ( $\pm$  113 minutes). Le volume moyen de la perfusion de Beriplex® P/N a été de 90 mL  $\pm$  32 mL et le volume moyen de la perfusion de plasma a été de 819 mL  $\pm$  231 mL.

L'augmentation des taux de facteurs moyens au fil du temps à la suite de l'administration de Beriplex® P/N et de plasma dans l'ERC contrôlé par l'administration de plasma est montrée dans la **Error! Reference source not found.** Les taux de facteurs moyens au fil du temps à la suite de l'administration de Beriplex® P/N et de plasma dans l'ERC contrôlé par l'administration de plasma chez des patients devant subir une chirurgie/des procédures invasives urgentes ne sont pas présentés, mais ont montré des profils similaires). Les taux de certains facteurs ont continué à augmenter à des moments d'évaluation ultérieurs, ce qui correspond à l'effet du traitement par vitamine K concomitant. Les paramètres pharmacocinétiques formels n'ont pas été dérivés en raison de l'effet de la vitamine K sur les taux de facteurs aux moments d'évaluation qui étaient nécessaires pour le profilage pharmacocinétique.

**Figure 1 : Taux de facteurs moyens (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S) sur 24 heures dans l'ERC chez des patients présentant une hémorragie majeure aiguë**





L'axe du temps présente la chronologie des mesures prévues, en heures après le début de la perfusion : (P = pré-perfusion)

## **TOXICOLOGIE**

Des études de toxicologie chez l'animal ont été effectuées avec Beriplex<sup>®</sup> P/N ou Beriplex<sup>®</sup> HS, son prédécesseur. La différence entre les deux produits réside dans l'ajout d'une étape de nanofiltration lors de la fabrication de Beriplex<sup>®</sup> P/N afin de réduire la charge virale potentielle. L'étape de nanofiltration n'étant qu'une deuxième étape d'inactivation des virus, aucun changement au niveau du produit n'est prévu. Par conséquent, les études chez l'animal effectuées avec Beriplex<sup>®</sup> HS sont aussi valides pour Beriplex<sup>®</sup> P/N.

### Toxicité par administration unique

La toxicité d'une administration unique par voie intraveineuse de Beriplex<sup>®</sup> HS a été évaluée chez la souris et le rat. Trois groupes de souris composés de 5 mâles et 5 femelles ont reçu une seule injection intraveineuse de Beriplex<sup>®</sup> HS, à une dose de 20, 60 ou 200 UI/kg. Un quatrième groupe de souris servant de groupe témoin a reçu une solution saline isotonique. Les critères d'évaluation reliés aux effets du produit comprenaient la survie, les signes cliniques, les données liées au poids corporel et la pathologie clinique. L'administration intraveineuse de Beriplex<sup>®</sup> HS a été tolérée par toutes les souris. Les doses de 20 et de 60 UI/kg ont été bien tolérées, alors que la dose de 200 UI/kg a induit de légers signes de toxicité et une souris est morte 4 jours après l'injection.

La même étude a été menée auprès de rats, sauf que ceux-ci reçurent Beriplex<sup>®</sup> HS à des doses de 20, 50 ou 100 UI/kg. L'administration intraveineuse de Beriplex<sup>®</sup> HS a été tolérée par tous les rats et toutes les doses étudiées furent bien tolérées.

Trois groupes composés de 26 rats (13 mâles et 13 femelles) ont reçu par voie intraveineuse des doses uniques de 50, 100 et 500 UI/kg de p.c. de Beriplex<sup>®</sup> P/N. Un quatrième groupe composé de 16 rats (8 mâles et 8 femelles) a reçu une solution saline isotonique et a servi de groupe témoin. Dix rats de chaque groupe ont été assignés à l'étude principale. Seize animaux complétaient les groupes de traitement afin d'évaluer les paramètres de toxicocinétique et 6 animaux complétaient le groupe placebo. Au cours de la période d'observation, les signes cliniques, le poids corporel, la consommation d'aliments et la survie ont été enregistrés. De plus, la coagulation, l'hématologie, la biochimie clinique et les analyses d'urine ont été effectuées avant la nécropsie. Le 5<sup>e</sup> jour après le traitement, les animaux ont été sacrifiés et soumis à un examen histopathologique (y compris l'examen des changements macroscopiques à la nécropsie). Les paramètres de toxicocinétique ont été déterminés avant l'administration de la dose et 15 minutes, 1 h, 3 h, 8 h, 1 jour, 3 jours et 5 jours après le traitement. Le niveau sans effet indésirable observé dans le cadre de cette étude a été établi à 100 UI/ kg de p.c.

### Études sur la tolérabilité locale

Deux études ont été menées chez le lapin afin d'évaluer la tolérance locale de Beriplex<sup>®</sup> HS et de Beriplex<sup>®</sup> P/N.

La première étude a été menée auprès de 3 groupes de 8 lapins (4 mâles et 4 femelles) qui ont reçu une dose de Beriplex<sup>®</sup> HS de 100 UI par 5 mL soit par injection intraveineuse (i.v.) ou intra-artérielle (i.a.), ou une dose de 2 UI par 0,1 mL par injection paraveineuse (p.v.) dans l'oreille gauche. Une solution saline isotonique a été injectée dans l'oreille droite de la même manière que la substance étudiée injectée dans l'oreille gauche et a servi de témoin.

Les signes cliniques observés durant et après les injections ont été enregistrés et une analyse histopathologique du site d'injection a été menée les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours après les injections i.v. et i.a. ou les 2<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jours après l'injection p.v.

Beriplex<sup>®</sup> HS a causé une altération légère à modérée des tissus jusqu'à 24 heures après son injection i.a. ou i.v. et 48 heures après son injection p.v. La plupart des animaux s'étaient remis des irritations locales à la fin de l'expérience et il a été conclu que Beriplex<sup>®</sup> HS était modérément tolérable après une injection i.v., i.a. ou p.v.. Un thrombus a été observé chez un animal appartenant au groupe auquel on avait procédé à l'injection i.v. Le thrombus a vraisemblablement été provoqué par les dégâts causés au vaisseau sanguin en raison de l'injection elle-même et de la présence d'une concentration élevée des facteurs de coagulation. Par conséquent, il a été suggéré d'administrer Beriplex<sup>®</sup> HS par le biais de perfusions lentes.

Dans la deuxième étude, 5 lapins mâles ont reçu une injection i.v. unique de 5 mL, contenant 125 UI de Beriplex<sup>®</sup> P/N, dans l'oreille droite. Une solution saline isotonique a été injectée dans l'oreille gauche dans les mêmes conditions et a servi de témoin. Immédiatement après l'injection et 3 jours après, les sites d'injection ont été étudiés et les signes cliniques ont été enregistrés. Trois jours après l'injection, une analyse histopathologique du site d'injection a été effectuée. Les résultats ont démontré que Beriplex<sup>®</sup> P/N a été bien toléré après l'injection intraveineuse.

#### Autres études sur la toxicité

Une étude pharmacologique portant sur l'innocuité a été effectuée auprès d'un beagle mâle et d'un beagle femelle. Les effets de Beriplex<sup>®</sup> HS à une dose cumulative de 90 UI/kg p.c. (administrée de façon i.v. sous forme de doses subséquentes de 10, 20 et 60 UI/kg à des intervalles de 5 minutes) ont été évalués. Les paramètres respiratoires, cardiovasculaires et de biochimie clinique ont été surveillés sur une période d'observation d'une heure.

Les paramètres cardiovasculaires, respiratoires, hématologiques (à l'exception d'une légère et réversible baisse du nombre de plaquettes et de leucocytes) et de biochimie clinique n'ont pas été influencés par le traitement. En conclusion, Beriplex<sup>®</sup> HS a été bien toléré chez les deux beagles jusqu'à une dose cumulative de 90 UI/kg de p.c.

Deux études pharmacologiques portant sur l'innocuité ont été effectuées sur un total de 24 beagles (12 mâles et 12 femelles). Lors de cette étude, on a administré une dose cumulative de Beriplex<sup>®</sup> P/N de 350 UI/kg de p.c. (administrée de façon i.v. sous forme de doses de 25, 75 et 250 UI/kg à des intervalles de 5 minutes). Les effets possibles sur les systèmes vitaux ont été évalués en notant les paramètres cardiovasculaires, respiratoires et de biochimie clinique au cours d'une période d'observation d'une heure.

Les paramètres cardiovasculaires n'ont pas été influencés par le traitement, à l'exception d'une hausse de la tension artérielle diastolique et de la tension artérielle systolique. Cet effet, qui ne semblait pas relié à la dose, est fréquemment observé dans le cadre de ce type d'études après l'administration de volumes élevés. Par conséquent, il a été conclu que Beriplex® P/N a été bien toléré chez les beagles à une dose cumulative de 350 UI/kg de p.c.

Enfin, une étude portant sur 12 beagles (6 mâles et 6 femelles) a été effectuée en vue d'évaluer l'influence de Beriplex® P/N sur le système de coagulation. Les animaux ont été traités avec une dose de 25 (groupe 2), 75 (groupe 3) et 250 (groupe 4) UI de Beriplex® P/N par kg de p.c. administrée par voie intraveineuse. Les animaux témoins (groupe 1) ont été traités dans les mêmes conditions avec la solution servant de véhicule à Beriplex® P/N. Les animaux ont fait l'objet d'une surveillance pendant 7 jours après l'administration de Beriplex® P/N ou du véhicule.

Les résultats ont démontré que l'administration de Beriplex® P/N n'a entraîné aucun signe d'activation de la coagulation chez le groupe traité avec 25 UI/kg de Beriplex® P/N, et qu'elle a entraîné une activation modérée chez le groupe traité avec 75 UI/kg de Beriplex® P/N et une activation évidente chez le groupe traité avec 250 UI/kg de Beriplex® P/N. Un signe apparent de consommation des facteurs de coagulation n'a pas été observé puisque le fibrinogène, la valeur de Quick, l'antithrombine III et le compte plaquettaire n'ont pas changé de façon significative.

## RÉFÉRENCES

1. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol.* 2002; 116(3): 619-24.
2. Evans G and Luddington R. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol.* 2001; 115(4): 998-1001.
3. Park EL, Broadberry RE, Yates S, Ghevaert CJG, Boulton FE, Poole J. Dramatic anamnestic response in a patient with anti-CHIDO due to transfusion of PCC. *Vox Sanguinis* 2004; 87 (Suppl. 3): S17-S92A.
4. Sakka SG, Sendt W, Huettemann E. Omentuminfarkt und Portalvenenthrombose im Rahmen der Gabe von PPSB. (in German) *Intensiv-und Notfallbehandlung* 2005; 30(1): 34-7.
5. Moondi P, Cordingley J, Pepper J. Successful use of recombinant factor VIIa for the management of severe haemorrhage after cardiac surgery. *Br J Intensive Care* 2004; 14(4): 136-8.
6. Bagot CN, Cregg R, Patel RK, Shariff A, Arya P. Perioperative myocardial infarction in a patient receiving low-dose prothrombin complex concentrate. *Thromb Haemost* 2007; 98(5): 1141-2.
7. White R, Rushbrook J, McGoldrick J. The dangers of prothrombin complex concentrate administration after heart surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19(6): 609-10.
8. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of human plasma derived factor VIII and IX products. October 2000; CPMP/BPWG/198/95 rev. 1.
9. Fickenscher K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. Clinical laboratory diagnostics - use and assessment of clinical laboratory results. 1<sup>re</sup> éd. Frankfurt/Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998. p. 607-9.
10. Friedman KD and Menitove JE. Preparation and clinical use of plasma and plasma fractions. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams hematology*. 6<sup>e</sup> éd. New York: McGraw Hill; 2001. p. 1917-34.
11. Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams hematology*. 6<sup>e</sup> éd. New York: McGraw Hill; 2001. p. 1435-49.

12. Board and scientific advisory committee of the German Federal Chamber of Physicians. "Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten" [*Guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives*]. 3<sup>e</sup> éd. Cologne: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003.
13. D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT, Comp PC. Acquired deficiencies of protein S: Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest*. 1988; 81(5): 1445-54.
14. Auberger K. Evaluation of a new protein-C concentrate and comparison of protein-C assays in a child with congenital protein-C deficiency. *Ann Hematol* 1992; 64(3):146-51.
15. Baliga V, Thwaites R, Tillyer ML, Minford A, Parapia L, Allgrove J. Homozygous protein C deficiency--management with protein C concentrate. *Eur J Pediatr* 1995; 154(7): 534-8.
16. Dreyfus M, Masterson M, David M, Rivard GE, Müller FM, *et al*. Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(4): 371-81.
17. De Kleijn ED, de Groot R, Hack CE, Mulder PGH, Engl W, Moritz B, *et al*. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* 2003;31(6): 1839-47.
18. Fourrier F, Leclerc F, Aidan K, Sadik A, Jourdain M, Tournoys A, *et al*. Combined antithrombin and protein C supplementation in meningococcal purpura fulminans: a pharmacokinetic study. *Intensive Care Med* 2003; 29(7): 1081-7.
19. Griffin JH. Clinical studies of protein C. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10(2): 162-6.
20. Lignell A, Siegbahn A, Stridsberg M, Pauksen K, Gedeberg R, Sjölin J. Low utilisation of unactivated protein C in a patient with meningococcal septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(7): 897-900.
21. Okajima K, Koga S, Kaji M, Inoue M, Nakagaki T, Funatsu A, *et al*. Effect of protein C and activated protein C on coagulation and fibrinolysis in normal human subjects. *Thromb Haemost* 1990; 63(1): 48-53.
22. Riess H, Binsack T, Hiller E. Protein C antigen in prothrombin complex concentrates: content, recovery and half life. *Blut* 1985; 50(5): 303-6.
23. Sills RH, Marlar RA, Montgomery RR, Deshpande GN, Humbert JR. Severe homozygous protein C deficiency. *J Pediatr* 1984; 105(3): 409-13.

24. Vukovich T, Auberger K, Weil J, Engelmann H, Knöbl P, Hadorn HB. Replacement therapy for a homozygous protein C deficiency-state using a concentrate of human protein C and S. *Br J Haematol* 1988; 70(4): 435-40.
25. White GC 2nd, Shapiro AD, Kurczynski EM, Kim HC, Bergman GE, the Mononine Study Group. Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B. *Thromb Haemost* 1995;73(5): 779-84.
26. Sarode R., et al. Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding A Randomized, Plasma-Controlled, Phase IIIb Study. *Circulation*. 2013;128:1234-1243
27. Goldstein J., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*. Vol 385 May 23, 2015

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Beriplex® P/N 500/ Beriplex® P/N 1000 Complexe prothrombique 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 Beriplex® P/N 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 Beriplex® P/N. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

Beriplex® P/N 500 / Beriplex® P/N 1000, communément nommés Beriplex® P/N (complexe prothrombique humain) est indiqué pour :

- le traitement des hémorragies et la prévention des hémorragies avant, durant ou après une chirurgie chez les patients atteints d'une déficience acquise en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, telle la déficience causée par un traitement aux antagonistes de la vitamine K, ou encore, lors d'un surdosage de ces antagonistes de la vitamine K, et que la correction urgente de cette déficience s'avère nécessaire.
- Beriplex® P/N peut être utilisé pour le traitement et la prévention des hémorragies avant, pendant, ou après une opération chirurgicale en cas de déficience congénitale de l'un ou l'autre des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K seulement si aucun facteur de coagulation spécifique et purifié n'est disponible.

##### Les effets de ce médicament :

Chez les personnes normales, les dommages aux vaisseaux sanguins déclenchent une cascade d'événements qui activent des protéines spécifiques présentes dans le sang et qui sont responsables de la formation d'un caillot qui interrompt le saignement.

Chez les patients traités avec des antagonistes de la vitamine K (p. ex. Warfarin, Coumadin, etc. ou des héparines), les dommages aux vaisseaux sanguins ne déclenchent pas la cascade complète d'événements contribuant à la formation de caillots sanguins.

Beriplex® P/N est utilisé pour traiter ou pour prévenir les saignements chez ces patients en fournissant les quantités adéquates de facteurs inhibés, ou manquants, qui sont nécessaires à la coagulation sanguine normale.

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

Beriplex® P/N ne doit pas être utilisé en cas :

- d'hypersensibilité à la substance active ou à tout excipient cité dans la section **Formes posologiques, composition et conditionnement**.
- de coagulation intravasculaire disséminée.
- d'antécédent de thrombocytopenie induite par l'héparine.

##### L'ingrédient médicinal est :

Beriplex® P/N est une préparation de protéines plasmatiques lyophilisées contenant des facteurs de coagulation humains (facteurs II, VII, IX et X), ainsi que la protéine C et la protéine S.

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

Antithrombine III humaine, héparine, albumine humaine, chlorure de sodium, citrate de sodium, HCl ou NaOH (en petite quantité pour l'ajustement du pH).

*Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consultez la partie I de la monographie de produit.*

##### Les formes posologiques sont :

Beriplex® P/N est offert dans des flacons à usage unique soit de 500 UI soit de 1000 UI, sous la forme d'une poudre lyophilisée (blanche ou légèrement colorée) devant être reconstituée avec le diluant fourni dans son emballage avant d'être administré par injection intraveineuse.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions

L'utilisation de concentrés du complexe prothrombique est associée au risque de thrombose. Des cas de thrombose ont été observés lors de traitement avec Beriplex® P/N.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Beriplex® P/N si :

- vous suivez un régime alimentaire dont l'apport en sodium (sel) est contrôlé;
- vous avez des antécédents de maladie coronarienne, d'infarctus du myocarde et de maladie du foie, ou si vous présentez un risque de manifestations thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée, ou encore si vous présentez une déficience simultanée en inhibiteur;
- vous allaitez, vous êtes enceinte ou vous essayez de le devenir;
- vous avez tout récemment subi une chirurgie;
- vous êtes allergique à Beriplex® P/N, à ses ingrédients ou aux composants de son contenant;
- vous recevez des antagonistes de la vitamine K;
- vous avez des antécédents de déficience congénitale ou acquise en facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K;
- vous avez des antécédents de thrombocytopenie induite par l'héparine.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Beriplex® P/N neutralise les effets d'un traitement aux antagonistes de la vitamine K.

Lors de la réalisation d'exams de la coagulation, qui sont sensibles à l'héparine, chez un patient recevant des doses élevées de complexe prothrombique humain, l'héparine entrant dans la constitution du produit administré doit être prise en considération.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Chaque patient est différent; votre médecin déterminera la dose appropriée et l'intervalle des doses de Beriplex® P/N que vous recevrez.

### Surdose :

L'administration de doses élevées de concentré du complexe prothrombique a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. En cas de surdosage, le risque de complication thromboembolique ou de coagulation intravasculaire disséminée augmente chez les patients déjà à risque de ces complications. Un suivi régulier de l'état de la coagulation aidera à éviter une surdose.

### Reconstitution :

Beriplex® P/N doit être reconstitué selon les directives énoncées ci-dessous. La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse (ne pas excéder 3 UI/kg/min, maximum : 210 UI/min, approximativement 8 mL/min).

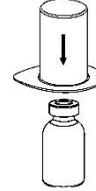
### **Produits pour usage parentéral :**

**Amener les flacons de produit et de solvant (diluant) à la température ambiante.** Retirer les capuchons protecteurs des flacons de produit et de diluant, puis nettoyer les bouchons de caoutchouc à l'aide d'une solution antiseptique et laisser sécher avant d'ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial®.

1. Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial® en retirant le capuchon. Ne **pas** retirer le dispositif Mix2Vial® de l'emballage transparent!



2. Placer le **flacon de diluant** sur une surface plane et propre et le tenir fermement. Saisir Mix2Vial® et son emballage, puis enfoncer **vers le bas** la pointe de l'adaptateur **bleu** au travers du bouchon du flacon de diluant **tout en la tenant bien droite**.



3. Retirer soigneusement l'emballage transparent dans lequel se trouve le dispositif Mix2Vial® en tenant l'emballage par le rebord, puis en le tirant **vers le haut**. S'assurer de ne retirer que l'emballage et non le dispositif Mix2Vial®.



4. Après avoir posé le **flacon de produit** sur une surface plane et rigide, retourner le flacon de diluant, auquel est attaché le dispositif Mix2Vial®, et enfoncer **vers le bas** la pointe de l'adaptateur **transparent** au travers du bouchon du flacon de produit **tout en la tenant bien droite**. Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon du produit.



5. Saisir d'une main la partie du Mix2Vial® comprenant le flacon de produit reconstitué et de l'autre, la partie comprenant le flacon de diluant, dévisser soigneusement, dans le sens antihoraire, le dispositif en deux pièces. Jeter le flacon de diluant et l'adaptateur Mix2Vial® bleu auquel il est fixé.



6. Faire tourner doucement le flacon de produit auquel l'adaptateur transparent est toujours fixé jusqu'à ce que le produit soit complètement dissous. Ne pas secouer le flacon.



7. Aspirer de l'air dans une seringue stérile vide. En gardant le flacon de produit à la verticale, visser, dans le sens horaire, la seringue au raccordement de type Luer-Lock du dispositif Mix2Vial®. Appuyer sur le piston de la seringue afin d'injecter l'air dans le flacon de produit.



Prélèvement de la solution et utilisation :

8. Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, retourner le flacon de produit et aspirer la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.



9. Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston de la seringue orienté vers le bas) et dévisser, dans le sens antihoraire, le dispositif transparent Mix2Vial® de la seringue.



Ce produit médicamenteux ne doit être mélangé à aucun autre produit médicamenteux à l'exception de ceux mentionnés dans la section **Reconstitution et administration**.

La solution doit être claire ou légèrement opalescente. Après la filtration ou l'aspiration de la solution dans la seringue, le produit reconstitué doit être examiné à l'œil nu afin d'y déceler toute particule ou décoloration avant l'administration. Il ne faut pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des particules.

Il faut faire attention à ce que du sang n'entre pas dans la seringue remplie avec le produit, car il y a un risque que le sang coagule dans la seringue et, consécutivement, que des caillots de fibrine soient administrés au patient.

Si plus d'un flacon de Beriplex est nécessaire, il est possible de regrouper le contenu de plusieurs flacons de Beriplex pour une seule perfusion en utilisant un dispositif de perfusion disponible sur le marché.

La solution Beriplex ne doit pas être diluée.

La solution reconstituée doit être administrée par une injection / ligne de perfusion séparée, sous la forme d'une injection intraveineuse lente, à un débit n'excédant pas 3 UI/kg/minute, max. 210 UI/minute, approximativement 8 mL/minute.

Tous les produits médicamenteux non utilisés ainsi que les déchets devraient être éliminés conformément aux exigences locales.

Comme Beriplex® P/N ne contient aucun agent de conservation, le produit reconstitué doit être administré immédiatement afin de garantir sa stérilité. S'il n'est toutefois pas administré immédiatement, la durée de conservation ne doit pas dépasser 3 heures à température ambiante.

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

L'administration de Beriplex® P/N est habituellement bien tolérée. Le traitement substitutif peut entraîner la formation d'anticorps circulants dirigés contre un ou plusieurs facteurs du complexe prothrombique humain. La présence de ces inhibiteurs pourrait avoir une incidence sur l'efficacité du traitement avec un concentré du complexe prothrombique.

Vous devez communiquer immédiatement avec un médecin si l'un ou l'autre des effets suivants se produit :

- enflure des tissus et de l'abdomen causée par la rétention excessive de sel et de fluides, urine mousseuse (syndrome néphrotique);
- épisodes thromboemboliques (caillots sanguins) (qui peuvent inclure : douleur ou enflure dans un membre, douleur ou pression dans la poitrine, essoufflement, altération de l'état de conscience, de la vision ou de l'élocution, perte de sensation ou de force musculaire);
- augmentation de la température corporelle;
- réactions d'hypersensibilité ou allergique (qui peuvent inclure : angioedème, sensations de brûlure et des picotements au site d'injection, frissons, bouffées vasomotrices, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, angine de poitrine, picotements, vomissements ou respiration sifflante);
- petits caillots sanguins ou saignement excessif causés par une diminution des facteurs de coagulation (coagulation intravasculaire disséminée);
- réactions anaphylactiques, y compris le choc anaphylactique;

- formation d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs facteurs du complexe prothrombique;
- apparition de nombreuses ecchymoses (bleus) violettes et en forme de points, ecchymoses apparaissant facilement, règles inhabituellement abondantes (qui pourraient être causées par une thrombocytopenie induite par l'héparine de type II).

Votre médecin décidera s'il est approprié ou non d'interrompre le traitement avec Beriplex® P/N.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Beriplex® P/N, veuillez communiquer avec votre médecin ou un pharmacien.*

### **SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS**

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

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)\*
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice 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™ Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

*\*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)

*ou de communiquer avec CSL Behring Canada, Inc. par téléavertisseur : 1-613-783-1892.*

### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Beriplex® P/N 500 et Beriplex® P/N 1000 peuvent être conservés soit au réfrigérateur soit à la température ambiante (de +2 °C à +25 °C) pour la période indiquée par la date d'expiration imprimée sur la boîte et le flacon de produit. La durée de conservation de Beriplex® P/N est de 36 mois. **Ne pas congeler**, cela pourrait endommager le contenant du solvant. Lors de l'entreposage, il convient de conserver Beriplex® P/N dans sa boîte.

### **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 23 octobre 2019