

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrREG GRANEX\***  
gel de bécaplermine à 0,01 %

Facteur de croissance favorisant la cicatrisation

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen-Ortho Inc.  
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation  
écrite de Janssen-Ortho Inc.

Janssen-Ortho Inc.  
Toronto (Ontario)  
M3C 1L9

[www.janssen-ortho.com](http://www.janssen-ortho.com)

Date de préparation :  
30 décembre 1998

Date de révision :  
15 juillet 2009

**Numéro de contrôle de la présentation : 128967**

\* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

© 2009 JANSSEN-ORTHO Inc.

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **REGRANEX\***

gel de bécaplermine à 0,01 %

Facteur de croissance favorisant la cicatrisation

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

REGRANEX (bécaplermine) est un facteur de croissance des plaquettes sanguines humaines obtenu par recombinaison génétique (rhPDGF). C'est un homodimère produit par incorporation du gène codant pour la chaîne B du facteur de croissance des plaquettes sanguines dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*. La bécaplermine a un poids moléculaire d'environ 25 kD et elle se compose de deux chaînes polypeptidiques identiques (chacune composée de 109 acides aminés) réunies par des ponts disulfure. Son activité biologique est semblable à celle du facteur de croissance des plaquettes sanguines que l'organisme produit naturellement; elle comprend l'activation de la migration chimiotactique et de la prolifération des cellules qui participent à la réparation des plaies. Dans des plaies expérimentales d'animaux, l'effet prépondérant de la bécaplermine a consisté à augmenter la formation de tissus de granulation.

REGRANEX est un gel titré à 100 µg de bécaplermine par gramme de gel additionné d'agents de conservation. L'excipient du gel se compose des ingrédients inertes suivants : carboxyméthylcellulose sodique, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, *m*-crésol et chlorhydrate de L-lysine.

REGRANEX s'est avéré efficace pour augmenter la fréquence de cicatrisation complète des plaies et pour diminuer le délai de cicatrisation complète d'ulcères de pleine épaisseur des extrémités inférieures diabétiques.

#### Pharmacocinétique

Dix patients souffrant d'ulcères diabétiques de stade III ou IV [tels que définis dans la classification des plaies chroniques de l'*International Association of Enterostomal Therapy*, IAET] aux extrémités inférieures ont reçu des applications locales de bécaplermine à une dose de 0,32 à 2,95 µg/kg (7 µg/cm<sup>2</sup>) chaque jour pendant 14 jours. Six patients n'avaient pas de concentrations quantifiables de PDGF au départ et n'en ont pas eu non plus en cours d'essai; deux patients avaient des concentrations de PDGF au départ qui n'ont pas augmenté substantiellement au cours de l'essai; les deux patients restants

avaient des concentrations de PDGF au départ qui ont fait des montées sporadiques au cours des 14 jours d'essai.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

REGRANEX (bécaplermine) est indiqué pour favoriser la cicatrisation des ulcères de pleine épaisseur des extrémités inférieures diabétiques. REGRANEX augmente la fréquence de cicatrisation complète des plaies et raccourcit le délai de cicatrisation complète. La fermeture complète des plaies est plus souvent observée chez les patients dont la taille de l'ulcère (longueur x largeur) est  $< 7 \text{ cm}^2$  (voir

#### **Expérience clinique**

Le traitement par REGRANEX doit être utilisé conjointement avec de bons soins des plaies. Un bon plan de soins comprend un parage initial de la plaie (pour enlever les callosités et les tissus nécrosés), le soulagement des points d'appui, des pansements humides changés assez fréquemment pour maintenir la plaie en milieu humide, un traitement général de l'infection liée à la plaie le cas échéant et de nouveaux parages au besoin.

#### **Expérience clinique**

Les effets du traitement par REGRANEX sur la fréquence et le temps de cicatrisation complète des ulcères des extrémités inférieures ont fait l'objet d'évaluations chez des diabétiques dans quatre essais contrôlés et randomisés. Au total, 922 sujets diabétiques, sans insuffisance artérielle périphérique grave, qui présentaient des ulcères pleine épaisseur aux extrémités inférieures, ont participé à ces essais. Les traitements comparatifs consistaient en l'application d'un gel placebo et en de bons soins des plaies sans autre action. Dans chaque essai, tous les sujets ont reçu de bons soins des plaies conformes aux mesures standard. REGRANEX a été appliqué une fois par jour. Les sujets ont été traités jusqu'à la cicatrisation complète de leur plaie ou pendant 20 semaines au maximum. Les données de l'analyse de l'essai à double insu et celles de l'analyse intégrant les quatre essais sont présentées ci-dessous.

L'essai pivot à double insu a porté sur 382 sujets diabétiques souffrant d'ulcères de stades III ou IV (selon la classification des plaies chroniques de l'IAET) des extrémités inférieures, les ulcères étant de stade III dans plus de 90 % des cas. Selon les résultats de cet essai, le traitement par REGRANEX a augmenté significativement la fréquence de cicatrisation complète, soit de 43 % par rapport au gel placebo ( $p = 0,007$ ; 50 % du groupe traité par REGRANEX contre 35 % du groupe témoin sous placebo). Le traitement par REGRANEX a aussi raccourci significativement le délai nécessaire pour obtenir une cicatrisation complète, soit de 32 % ( $p = 0,013$ ; 86 jours dans le groupe traité par REGRANEX contre 127 jours dans le groupe traité par le gel placebo, estimé au 35<sup>e</sup> centile).

Les meilleurs résultats ont été observés pour les ulcères dont la dimension était  $< 5 \text{ cm}^2$  mesurée par planimétrie, ce qui équivaut à une surface d'environ  $7 \text{ cm}^2$  mesurée en multipliant la longueur par la largeur.

Une analyse intégrant les quatre essais contrôlés a porté sur les patients dont la surface planimétrique des ulcères (longueur x largeur) était d'environ  $7 \text{ cm}^2$  au départ. Chez 774 sujets des quatre essais (84 % de l'effectif étudié), la surface de l'ulcère au départ entrainait cet ordre de grandeur. Parmi ces sujets, la cicatrisation complète a été significativement plus fréquente avec le traitement par REGRANEX qu'avec le gel placebo ( $p = 0,009$ , par régression logistique) et le délai de cicatrisation complète a diminué de 30 % ( $p = 0,008$ ; 92 jours dans le groupe traité par REGRANEX contre 131 jours dans le groupe traité par le gel placebo, estimé au 35<sup>e</sup> centile).

### **CONTRE-INDICATIONS**

REGRANEX (bécaplermine) est contre-indiqué chez les patients ayant :

- une hypersensibilité connue à tout constituant du produit (p. ex. aux parahydroxybenzoates);
- une néoplasie connue au(x) site(s) d'application.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

Des cancers situés loin du site d'application sont apparus chez des utilisateurs de la bécaplermine à la fois dans le cadre d'une étude clinique et lors de l'utilisation du produit après sa commercialisation.

On a observé un taux accru de mortalité associée à des cancers chez des patients traités avec trois tubes du gel REGRANEX ou plus dans le cadre d'une étude rétrospective de cohortes menée après la commercialisation du produit. Le gel REGRANEX ne doit être utilisé que dans les cas où les avantages escomptés l'emportent sur les risques (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le gel REGRANEX renferme de la bécaplermine, un facteur de croissance des plaquettes sanguines humaines obtenu par recombinaison génétique qui favorise la prolifération cellulaire et l'angiogenèse (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Des cancers situés loin du site d'application sont apparus chez des utilisateurs de la bécaplermine à la fois dans le cadre d'une étude clinique et lors de l'utilisation du produit après sa commercialisation. De même on a observé un taux accru de mortalité liée à des cancers systémiques chez des patients ayant reçu trois tubes du gel REGRANEX ou plus. On doit donc évaluer

soigneusement les avantages et les risques d'un traitement par la bécaplermine avant de prescrire le produit.

### **Réactions au site d'application**

Si des réactions apparaissent au site d'application de REGRANEX, une sensibilisation ou une irritation induites par les parahydroxybenzoates ou le *m*-crésol sont à considérer.

### **Immunogénicité**

Il est possible que la bécaplermine possède un très faible potentiel inducteur vis-à-vis de la formation d'anticorps quand elle est appliquée localement une fois par jour pendant des périodes allant jusqu'à 20 semaines. Cependant, des anticorps neutralisants dirigés contre la bécaplermine ne se sont développés chez aucun des patients traités par REGRANEX.

### **Interactions médicamenteuses**

On ne sait pas si la bécaplermine interagit avec d'autres médicaments topiques appliqués sur l'ulcère. Il est par conséquent recommandé de ne pas appliquer REGRANEX sur l'ulcère en même temps que d'autres médicaments topiques.

### **Cancérogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité**

La bécaplermine ne s'est pas avérée génotoxique dans une série d'essais *in vitro* comprenant des tests de mutations ponctuelles chez des bactéries et dans des cellules de mammifères, des tests d'aberrations chromosomiques et des tests de lésions ou de réparation de l'ADN. L'essai du micronoyau *in vivo*, dans des cellules de moelle osseuse d'origine murine, n'a pas non plus montré que la bécaplermine était mutagène.

La bécaplermine n'a pas fait l'objet d'essais de cancérogénèse ni d'essais de toxicité reproductive.

### **Grossesse**

La bécaplermine n'a pas fait l'objet d'essais de toxicité reproductive chez des animaux. On ne dispose pas non plus de données d'essais adéquats et rigoureusement contrôlés chez des femmes enceintes. Par conséquent, le traitement par REGRANEX ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

### **Allaitement**

On ne sait pas si la bécaplermine passe dans le lait maternel humain. Il faut donc faire preuve de prudence en administrant le traitement par REGRANEX aux femmes qui allaitent.

## Enfants

L'innocuité et l'efficacité de REGRANEX ne sont pas établies pour les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

## Effets possibles sur les os et le tissu conjonctif

Les effets de la bécaplermine sur les articulations, les tendons, les ligaments et les os exposés ne sont pas établis chez les humains. Les données recueillies chez le rat laissent entrevoir que l'injection de bécaplermine à proximité des os pourrait causer un remodelage osseux accéléré, temporaire et potentiellement réversible (voir TOXICOLOGIE, Toxicité particulière).

## EFFETS INDÉSIRABLES

### **Données issues des essais cliniques**

L'innocuité de REGRANEX (bécaplermine) a été évaluée dans le cadre de 17 essais cliniques menés auprès de 1 883 patients qui ont reçu soit REGRANEX, soit un gel placebo, soit le traitement standard (c.-à-d. un pansement imbibé d'une solution salée). Parmi ces patients, 1 292 ont pris part à des essais portant sur des ulcères diabétiques et 591 à des essais portant sur des ulcères non-diabétiques. Ces 1 883 patients ont reçu au moins une application topique de REGRANEX et ont fourni des données sur l'innocuité.

Le tableau 1 présente les effets indésirables médicamenteux rapportés par  $\geq 1\%$  des patients traités par REGRANEX lors de ces essais.

**Tableau 1** : Effets indésirables médicamenteux rapportés par  $\geq 1\%$  des patients traités par REGRANEX lors de 17 essais cliniques sur REGRANEX

<b>Classe de systèmes-organes</b> Effet indésirable	<b>REGRANEX</b> (n = 1 883) %	<b>Placebo</b> (n = 1 069) %	<b>Traitement standard</b> (n = 190) %	<b>Valeur de p<sup>†</sup></b>
<b>Infections et infestations</b>				
Ulcère cutané infecté	12,3	11,9	18,9	0,725
Cellulite	10,3	7,5	18,9	0,011
Ostéomyélite	7,2	5,4	14,2	0,058

<sup>†</sup> Comparaison entre REGRANEX et le placebo.

### **Données issues de la postcommercialisation**

Les effets indésirables médicamenteux identifiés pour la première fois après la commercialisation de REGRANEX sont présentés au tableau 2. Leur fréquence est indiquée selon le système suivant :

Très fréquents	$\geq 1/10$
Fréquents	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquents	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$

Rares	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$
Très rares	$< 1/10\ 000$ , y compris des rapports isolés.

Le tableau 2 présente les effets indésirables médicamenteux par catégorie de fréquence estimée d'après des taux de rapports spontanés.

**Tableau 2** : Effets indésirables médicamenteux identifiés après la commercialisation de REGRANEX par catégorie de fréquence estimée d'après des taux de rapports spontanés

<b>Affections du système nerveux</b> <i>Rare</i>	Sensation de brûlure
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <i>Très rares</i>	Éruption <sup>1</sup> Érythème <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Le terme regroupé « sensation de brûlure » comprend les termes suivants : sensation de brûlure, sensation de brûlure de la peau et irritation au site d'application. Tous ces termes font référence à la sensation de brûlure au site d'application.

<sup>2</sup> Fait référence à l'érythème au site d'application

Dans le cadre d'un essai de suivi, 491 (75 %) des 651 sujets ayant participé à deux essais contrôlés et randomisés portant sur le gel de bécaplermine à 0,01 % ont été suivis pendant une durée médiane d'environ 20 mois afin de déceler des cancers diagnostiqués après la fin des essais. Huit (3 %) des 291 sujets du groupe recevant la bécaplermine et deux (1 %) des 200 sujets du groupe recevant le véhicule ou des normes de soins standard ont reçu un diagnostic de cancer pendant la période de suivi, soit un risque relatif de 2,7 (intervalle de confiance à 95 % : 0,6 à 12,8). Les types de cancers étaient divers et tous étaient situés à distance du site de traitement.

Lors d'une étude rétrospective portant sur une base de données de demandes de remboursement de frais médicaux, les patients qui ont reçu REGRANEX dans la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 30 juin 2003, ont fait l'objet d'un suivi jusqu'au 31 décembre 2003. On a comparé le taux de cancer et la mortalité globale liée au cancer entre 1 622 patients qui ont utilisé le gel REGRANEX et 2 809 patients qui ont utilisé des agents comparateurs. Il se peut que la détermination de l'incidence rapportée ci-après soit sous-estimée étant donné le suivi limité de chaque individu.

- Le taux d'incidence pour tous les types de cancer a été de 10,2 par 1 000 années-personnes pour les patients traités par REGRANEX et de 9,1 par 1 000 années-personnes pour les patients ayant reçu les agents comparateurs. Ajusté pour plusieurs facteurs de confusion possibles, le ratio des taux a été de 1,2 (intervalle de confiance à 95 % : 0,7 à 1,9). Les types de cancers étaient divers et ceux-ci étaient situés à distance du site de traitement.
- Le taux d'incidence de mortalité liée à tous les types de cancer a été de 1,6 par 1 000 années-personnes pour les patients qui ont reçu le gel REGRANEX et de 0,9 par 1 000 années-personnes pour ceux ayant reçu les agents comparateurs. Le ratio de taux ajusté a été de 1,8 (intervalle de confiance à 95 % : 0,7 à 4,9). Lors d'un suivi supplémentaire (ne faisant pas partie du plan d'étude de départ) qui visait à inclure tous les décès survenus jusqu'en 2006, ces taux de mortalité se sont situés à 0,9 par 1 000 années-personnes pour les patients ayant reçu le gel REGRANEX et à 1,0 par

1 000 années-personnes pour ceux ayant reçu les agents comparateurs, soit un ratio des taux ajusté de 1,0 (intervalle de confiance à 95 % : 0,5 à 2,3).

- Le taux d'incidence de mortalité liée à tous les types de cancer parmi les patients ayant reçu trois tubes du gel REGRANEX ou plus a été de 3,9 par 1 000 années-personnes et de 0,9 par 1 000 années-personnes dans les groupes comparateurs. Le ratio ajusté des taux de mortalité parmi les sujets qui ont reçu trois tubes du gel REGRANEX ou plus par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu a été de 5,2 (intervalle de confiance à 95 % : 1,6 à 17,6). Lors d'un suivi supplémentaire (ne faisant pas partie du plan d'étude de départ) qui visait à inclure tous les décès survenus jusqu'en 2006, ces taux de mortalité se sont situés à 2,0 par 1 000 années-personnes pour ceux qui ont reçu trois tubes ou plus, et à 1,0 par 1 000 années-personnes pour ceux ayant reçu les agents comparateurs, soit un ratio des taux ajusté de 2,4 (intervalle de confiance à 95 % : 0,8 à 7,4)

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

On ne dispose que de données limitées sur les effets d'un surdosage de bécaplermine.

### **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI**

À l'aide d'un applicateur propre (tel qu'un abaisse-langue ou un bâtonnet ouaté), appliquer une couche mince et uniforme de REGRANEX (bécaplermine) une fois par jour sur toute la région ou les régions ulcérées. Recouvrir ensuite chaque région traitée d'un pansement non adhésif imbibé d'une solution salée maintenant un milieu humide propice à la cicatrisation et le laisser en place pendant 12 heures environ. Ensuite retirer le pansement et laver l'ulcère avec une solution salée ou avec de l'eau claire afin d'enlever le gel qui reste et recouvrir la région d'un nouveau pansement humide (sans mettre du gel REGRANEX) pour le restant de la journée.

Appliquer REGRANEX une fois par jour sur la plaie jusqu'à ce qu'elle soit complètement cicatrisée.

Si la taille de l'ulcère n'a pas diminué d'environ 30 % après 10 semaines de traitement ou si la plaie n'est pas complètement cicatrisée après 20 semaines de traitement, il faut arrêter le traitement par REGRANEX (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE**

### i) **Substance médicamenteuse**

Dénomination commune : bécaplermine (rhPDGF-BB)

Structure : Deux chaînes polypeptidiques identiques, chacune composée de 109 acides aminés, réunies par des ponts disulfure.

Poids moléculaire : Environ 25 kD.

Description : Gel limpide, incolore à couleur paille, additionné d'agents de conservation.

### ii) **Composition**

REGANEX est titré à 100 µg de bécaplermine (rhPDGF-BB) par gramme de gel. Les autres ingrédients du gel sont les suivants : carboxyméthylcellulose sodique; chlorure de sodium; trihydrate d'acétate de sodium; acide acétique cristallisable; parahydroxybenzoate de méthyle; parahydroxybenzoate de propyle; *m*-crésol, 99 %; chlorhydrate de L-lysine; eau pour injection.

### iii) **Stabilité et recommandations concernant l'entreposage**

À conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. NE PAS CONGELER.

## **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

REGANEX (bécaplermine) se présente sous forme de gel limpide, incolore à couleur paille, titré à 100 µg de bécaplermine par gramme de gel, additionné d'agents de conservation, disponible en tubes de 2 g, 7,5 g et 15 g.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Veuillez lire attentivement la notice suivante, car elle contient des renseignements importants à propos du médicament qui vous a été prescrit. S'il y a des points que vous ne comprenez pas ou si vous désirez d'autres précisions ou des conseils, veuillez vous adresser au médecin, au pharmacien, à l'infirmière, au podologue ou à un autre professionnel de la santé qui vous soigne.

**Ne jetez pas la présente notice, car vous voudrez peut-être la relire plus tard.**

### QU'EST-CE QUE REGRANEX?

REGRANEX (bécaplermine) est une protéine fabriquée en laboratoire. Elle agit comme une substance que votre corps produit naturellement, nommée facteur de croissance des plaquettes sanguines (PDGF, de l'anglais *platelet-derived growth factor*). Le PDGF favorise la cicatrisation des plaies.

REGRANEX est un gel limpide, incolore à couleur paille, additionné d'agents de conservation et présenté en tubes de 2 g, 7,5 g et 15 g.

### À QUOI SERT LE TRAITEMENT PAR REGRANEX?

Le traitement par REGRANEX stimule la cicatrisation des ulcères de la peau qui sont dus à des complications du diabète. Avec le traitement par REGRANEX, il y a plus de chances que vos ulcères se cicatrisent complètement et plus rapidement qu'autrement. **REGRANEX n'est destiné qu'à l'usage externe.**

### POINTS IMPORTANTS À NOTER AVANT DE COMMENCER LE TRAITEMENT PAR REGRANEX

#### **Quand ne faut-il PAS employer REGRANEX ?**

Vous ne devez PAS utiliser ce produit si vous êtes allergique aux parabens (parahydroxybenzoates) ou à tout autre ingrédient qui entre dans sa composition. En cas de doute, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Vous ne devez PAS utiliser le traitement par REGRANEX si vous avez une tumeur de la peau au site d'application.

#### **Précautions**

Vous devez consulter votre médecin avant de commencer le traitement par REGRANEX :

- si vous souffrez ou avez déjà souffert de n'importe quelle forme de cancer;

- si vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- si vous allaitez.

Il n'existe pas de données cliniques pour étayer l'emploi de REGRANEX chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

REGRANEX ne doit pas être appliqué sur l'ulcère avec d'autres médicaments topiques.

### **COMMENT UTILISER REGRANEX?**

Avant le traitement par REGRANEX, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit nettoyer l'ulcère. Il est très important que vous preniez bien soin de votre plaie pendant le traitement par REGRANEX afin de favoriser une cicatrisation aussi complète et aussi rapide que possible. Vous devez suivre les conseils de votre médecin ou du professionnel de la santé qui vous soigne pour éviter d'appuyer sur la zone ulcérée. À cet effet, vous devrez peut-être porter des chaussures spéciales ou mettre des supports plantaires dans vos chaussures. L'élimination de l'appui sur la plaie en favorise la cicatrisation. Si des signes d'infection de la plaie (tels que rougeur, enflure, douleur, odeur, fièvre) apparaissent, vous devez consulter votre médecin immédiatement pour obtenir un traitement spécifique.

#### **Mode d'application du traitement par REGRANEX. Instructions à suivre une fois par jour :**

1. Bien se laver les mains avant l'application de REGRANEX.
2. Enlever le pansement qui recouvre la plaie; laver délicatement la plaie pour enlever le gel qui reste de l'application précédente.
3. À l'aide d'un applicateur tel qu'un bâtonnet ouaté ou un abaisse-langue, appliquer une couche mince et uniforme de gel sur toute la surface de la plaie. Le bout du tube ne doit jamais toucher la plaie ni aucune autre surface. Bien reboucher le tube après chaque application. L'application d'une couche épaisse de REGRANEX n'accélère pas davantage la cicatrisation.
4. Après l'application de REGRANEX, poser un pansement qui maintiendra l'humidité de la région. Les pansements humides facilitent la cicatrisation. Laisser le pansement en place pendant 12 heures environ. Ensuite le retirer et laver l'ulcère avec une solution salée ou avec de l'eau claire afin d'enlever le gel restant et recouvrir la région d'un nouveau pansement humide (sans mettre du gel REGRANEX) pour le restant de la journée.
5. Remettre le tube de REGRANEX au réfrigérateur après chaque emploi. Garder REGRANEX au réfrigérateur, mais ne pas le congeler.

Vous devez continuer l'application de REGRANEX une fois par jour jusqu'à ce que la plaie soit complètement cicatrisée ou que le médecin ou le professionnel de la santé qui vous soigne vous dise d'arrêter.

**EFFETS INDÉSIRABLES**

Pendant le traitement par REGRANEX, une rougeur ou une éruption peut apparaître au site d'application chez certains patients. Si vous ne vous sentez pas bien, si vous remarquez des effets indésirables, y compris des effets qui ne figurent pas dans la présente notice, ou si vous avez des doutes sur l'effet du produit, veuillez vous mettre sans délai en rapport avec le médecin ou la personne qui vous soigne.

**COMMENT CONSERVER REGRANEX?**

REGRANEX doit être gardé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). NE PAS CONGELER.

Après chaque application, bien revisser le bouchon et mettre le tube au réfrigérateur.

Ne pas utiliser REGRANEX après sa date de péremption (marquée sur le repli au bout du tube) même s'il a été gardé convenablement.

**RAPPEL**

Le médecin vous a prescrit ce médicament pour votre propre usage. Vous devez l'utiliser en suivant ses instructions. Ne donnez REGRANEX à aucune autre personne, même si elle présente des symptômes semblables aux vôtres.

Comme tout autre médicament, ce produit doit être tenu hors de la portée des enfants.

**Monographie du produit fournie aux professionnels de la santé sur demande.**

## **PHARMACOLOGIE**

L'effet prépondérant de la bécaplermine consiste à augmenter le tissu de granulation (tissu conjonctif néoformé qui comble la plaie). Les deux paramètres qui contribuent directement à la fermeture de la plaie, la réépithélialisation et la contraction, ont été étudiés dans plusieurs modèles de cicatrisation. Les deux modèles expérimentaux les plus fiables pour juger de l'efficacité de la bécaplermine (sur la formation du tissu de granulation) ont été l'excision d'une épaisseur partielle de la peau chez le cobaye et l'implantation d'éponges chez le rat.

### **Expériences d'excision d'une épaisseur partielle de la peau**

En vue d'évaluer l'efficacité de la bécaplermine pour favoriser la cicatrisation des plaies, on a excisé, à l'aide d'un dermatome, l'épiderme et la couche superficielle du derme chez des cobayes et des porcs. Dans le cas du cobaye, l'évaluation de l'efficacité de la bécaplermine s'est limitée à l'amélioration de la formation du tissu de granulation. Dans les plaies expérimentales du porc, l'épaisseur du tissu de granulation a constitué le principal critère de jugement de l'efficacité, bien que seule la réépithélialisation ait été évaluée dans l'un des modèles.

Dans les expériences d'excision d'une épaisseur partielle de la peau, la bécaplermine a fait preuve d'efficacité à des concentrations de 3 à 10 µg/ml, souvent avec des signes d'effet à la concentration de 1 µg/ml. Dans l'ensemble, les concentrations croissantes de bécaplermine ont eu tendance à s'accompagner d'une épaisseur croissante de tissu de granulation dans ce modèle expérimental. Il n'y a eu aucun signe d'effets inhibiteurs aux concentrations élevées de bécaplermine, bien que la plus haute concentration n'ait pas donné, dans quelques essais, la réponse la plus prononcée.

Dans une série d'essais sur des plaies expérimentales créées par excision partielle ou complète de l'épaisseur de la peau chez le cobaye et le porc, on a comparé directement l'action de la bécaplermine, en solution physiologique salée titrée à 100 µg/ml ou en gel de carboxyméthylcellulose sodique (NaCMC) titré à 100 µg/g. Il ressort de ces essais que chaque modèle expérimental et chaque préparation ont montré les effets de la bécaplermine sur la formation du tissu de granulation.

### **Expériences d'implantation d'éponges**

Les expériences d'implantation d'éponges, comportant l'injection d'une solution de bécaplermine dans les éponges un jour sur deux, ont été particulièrement fiables pour mettre en évidence les effets stimulants de la bécaplermine sur la formation du tissu de granulation. Ce modèle expérimental se limitait à l'emploi de préparations en solution physiologique salée ou glucosée à 5 % et à l'examen du tissu de granulation. La réponse du tissu de granulation était caractérisée par une augmentation de la formation de tissu conjonctif dans les éponges et/ou par une augmentation de la densité cellulaire du tissu conjonctif,

surtout dans la capsule de l'éponge. La réaction tissulaire à la bécaplermine a eu tendance à être plus cellulaire que collagène. Quelle que soit l'espèce, des concentrations de bécaplermine de 3 à 10 µg/ml et plus se sont avérées efficaces dans ces expériences d'implantation d'éponges.

Le tissu de granulation induit par la bécaplermine dans les plaies créées par excision de peau paraissait, en général, identique à celui du tissu de granulation qui s'était formé dans les plaies témoins, sauf en quantité. Cependant, dans les expériences d'implantation d'éponges (souris, rat et cobaye), la bécaplermine a eu tendance à induire la formation, dans la capsule de l'éponge, d'un tissu de granulation particulièrement riche en cellules avec comparativement peu de matrice extracellulaire. En fait, dans l'expérience d'implantation d'éponges chez la souris, l'évaluation de l'efficacité a été fondée strictement sur cette réponse cellulaire dans la capsule de l'éponge.

### **Pharmacocinétique**

L'absorption générale de la bécaplermine, après une dose unique et de multiples doses appliquées localement à des rats Fischer mâles et administrées par voie sous-cutanée à des singes, a été très limitée ou négligeable. La distribution, le métabolisme et l'excrétion de la bécaplermine n'ont donc pas été étudiés chez des animaux de laboratoire.

## **TOXICOLOGIE**

**La toxicité potentielle de la bécaplermine a fait l'objet d'essais de toxicité aiguë et après des doses multiples, ainsi que d'essais de sensibilisation, d'irritation locale et de mutagenèse dans plusieurs espèces d'animaux.**

### **Toxicité aiguë**

On a étudié le pouvoir de toxicité aiguë de la bécaplermine administrée par voie intraveineuse et sous-cutanée à des souris et des rats et par voie sous-cutanée à des singes. Le tableau 3 résume les résultats de ces essais.

**Tableau 3 : Essais de toxicité aiguë — Résumés des protocoles et des résultats**

Espèce Souche	Nombre par groupe	Voie	Excipient	Posologie <sup>a</sup>	Létalité	Résumé des signes toxiques		
Souris SW	5 M	i. v.	Solution salée	0 3	0/5 0/5	Pas de toxicité aiguë significative.		
	5 F			0 3	0/5 0/5			
Souris SW	5 M	i. v.	Solution salée	0 10 30 100	0/5 0/5 1/5 0/5	Vasodilatation périphérique et dépression du SNC transitoire, rapidement réversible, et faible mortalité. Pas d'effet sur le poids corporel. Rien de particulier dans les observations macroscopiques des cavités abdominale, pelvienne et thoracique. Pas de changement histomorphologique significatif chez les souris mortes en cours d'essai.		
				5 F	0 10 30 100		0/5 0/5 0/5 1/5	
Souris SW	5 M	s. c.	Solution salée	0 3	0/5 0/5	Pas de toxicité aiguë.		
	5 F			0 3	0/5 0/5			
Rat F 344	5 M	i. v.	Solution salée	0 3	0/5 0/5	Pas de toxicité aiguë.		
	5 F			0 3	0/5 0/5			
Rat F 344	5 M	s. c.	Solution salée	0 3	0/5 0/5	Pas de toxicité aiguë.		
	5 F			0 3	0/5 0/5			
Singe Cynomolgus	1 M	s. c.	Solution salée	0,3	0/1	Pas de toxicité aiguë.		
	1 M			1,0	0/1			
	3 M <sup>b</sup>			3,0	0/3			
	1 F			0,3	0/1			
	1 F			1,0	0/1			
	3 F <sup>b</sup>			3,0	0/3			

a En mg/kg pour les souris et les rats. Chez les singes, les doses appliquées aux mâles et aux femelles de chaque groupe étaient d'environ 3,7, 11,0 et 35,5 mg/m<sup>2</sup> et 3,4, 11,5 et 34,0 mg/m<sup>2</sup>, respectivement. Les doses exprimées en mg/m<sup>2</sup> sont les doses moyennes pour les singes mâles et femelles, respectivement, calculées d'après la surface corporelle mesurée en mètres carrés et le poids corporel mesuré en grammes.

b Doses croissantes; les singes des groupes traités aux doses de 0,3 mg/kg et de 1,0 mg/kg ont reçu une deuxième dose de 3 mg/kg de bécaplermine le huitième jour. Ainsi, trois mâles et trois femelles ont reçu la plus haute dose de 3 mg/kg.

s. c. = voie sous-cutanée; SNC = système nerveux central; SW = souche Suisse Webster; F = souche Fischer.

Tous les animaux ont fait l'objet d'une évaluation avant les essais/doses.

### **Toxicité à long terme**

La bécaplermine a fait l'objet d'essais de toxicité comportant l'administration de doses multiples, par voie intraveineuse, locale et sous-cutanée, chez la souris, le lapin et le singe. Ces essais ont duré jusqu'à 13 semaines.

Chez la souris, l'administration intraveineuse de bécaplermine, à des doses de 0,3, 1 et 3 mg/kg par jour pendant deux semaines, a eu pour résultats la mort d'une femelle traitée à la dose de 3 mg/kg, une vasodilatation et une dépression du SNC rapidement réversibles chez les animaux traités aux doses de 1 mg/kg et 3 mg/kg, ainsi qu'une augmentation légère mais significative du gain moyen de poids corporel à la dose de 3 mg/kg.

Chez le lapin, mâle et femelle, on n'a observé aucun signe de toxicité générale ni de modification dermique après l'application locale de bécaplermine (aux concentrations de 10, 30 ou 100 µg/ml) six heures par jour pendant 21 jours. Une irritation cutanée, observée à la fois chez des lapins traités par l'excipient et chez ceux traités par la bécaplermine, a été imputée à un excès d'hydratation épidermique ou dermique par l'excipient aqueux, à la technique de pansement occlusif et à la configuration pileuse de chaque lapin.

Dans un essai visant à déterminer des plages de toxicité chez le singe, l'administration sous-cutanée de bécaplermine, chaque jour pendant trois semaines, à des concentrations de 30, 100 et 300 µg/ml, a provoqué de l'œdème imputable au médicament au site d'injection. À la plus haute dose, on a observé une légère anémie temporaire et une splénomégalie pouvant être liées au médicament. Les concentrations plasmatiques de PDGF ont augmenté de façon linéaire avec la dose.

Dans une étude décisive chez le singe cynomolgus, on n'a observé aucune toxicité générale imputable au traitement par la bécaplermine après 13 semaines d'administration sous-cutanée de doses allant jusqu'à 150 µg/kg. Une fibroplasie sous-cutanée et une inflammation sont apparues au site d'injection et, comme on s'y attendait, des anticorps réagissant sur la protéine recombinante humaine ont été observés. Malgré l'apparition, en cours d'essai, d'anticorps dirigés contre la bécaplermine chez un témoin et chez tous les singes traités par le médicament, un seul des 20 échantillons de sérum de singe (évalués par dosage mitogénique) contenait des anticorps capables de neutraliser l'activité mitogénique de la préparation de bécaplermine titrée à 625 ng/ml. Il n'y a eu aucune observation clinique particulière ni aucun effet sur le poids corporel qui soient imputables au médicament. Des augmentations de concentrations plasmatiques de PDGF en fonction de la dose administrée ont été observées dans les deux essais réalisés chez le singe.

### **Reproduction et cancérogenèse**

Aucun essai de toxicité reproductive n'a été mené. Des essais de cancérogenèse n'ont pas, non plus, été réalisés pour ce composé. La formation potentielle d'anticorps et l'inactivation consécutive de la substance ou la formation de complexes immuns pourraient infirmer les résultats d'un essai de cancérogenèse chez des rongeurs ou en compliquer l'interprétation.

### **Essais de toxicité particuliers**

La bécaplermine a fait l'objet de tests particuliers pour étudier sa toxicité osseuse, la production d'anticorps neutralisants, la sensibilisation et son pouvoir d'irritation cutanée ou oculaire.

Dans un essai de toxicité osseuse chez le rat, des injections de bécaplermine à des concentrations de 10, 30 et 100 µg/ml, un jour sur deux pendant 13 jours, à proximité du fémur droit et du métatarse droit, ont provoqué des modifications morphologiques du tissu osseux évoquant un remodelage accéléré; ces modifications ont été jugées temporaires et potentiellement réversibles. De telles observations n'étaient pas inattendues puisque l'action pharmacologique de la bécaplermine consiste à stimuler la croissance du tissu conjonctif.

L'administration sous-cutanée de bécaplermine à des rats, chaque jour pendant un mois, à des doses variant de 1,5 à 150 µg/kg, a entraîné, chez certains animaux, la production d'anticorps en fonction de la dose administrée. Aucun des 20 rats ayant réagi par la formation d'anticorps n'a révélé une réponse neutralisante lors d'un test d'activité mitogène en la présence d'une concentration de bécaplermine de 625 ng/ml. Cependant, à une concentration plus basse de bécaplermine (62,5 ng/ml), 4 des 20 rats ont présenté 30 à 60 % d'activité neutralisante de la bécaplermine. De plus, de très petites modifications sont survenues dans l'hypoderme de certains rats du groupe traité à la dose de 150 µg/kg; ces modifications allaient d'une infiltration minimale à légère de cellules inflammatoires mixtes, accompagnée d'un degré variable d'activation de fibroblastes, à une fibroplasie minimale. Les effets de la bécaplermine étaient si légers dans les tissus examinés qu'ils ne justifiaient pas une évaluation à des doses plus faibles ni l'évaluation du rétablissement des tissus locaux.

La bécaplermine a fait l'objet du test de maximalisation modifié et du test de Landsteiner-Draize chez le cobaye. Le test de maximalisation modifié a consisté en une injection intradermique initiale de bécaplermine avec adjuvant complet de Freund (ACF), suivie d'une application topique, puis d'une dose d'épreuve topique et d'une autre dose d'épreuve intradermique. Le test standard de Landsteiner-Draize a consisté en 10 injections intradermiques de bécaplermine sans ACF, administrées trois fois par semaine, suivies d'une seule dose d'épreuve intradermique 14 jours après la dernière injection. La bécaplermine s'est révélée sensibilisante dans ces deux systèmes-tests. De telles réactions de sensibilité de contact retardée ne sont pas inattendues avec une protéine recombinante humaine.

Dans trois essais d'irritation cutanée, la bécaplermine à des concentrations de 10 à 110 µg/g n'a pas causé d'irritation cutanée significative ni de toxicité générale chez le lapin après application sur la peau intacte ou abrasée, en solution physiologique salée ou en gel de NaCMC (à 2,4, 2,5, 2,75 ou 4 %) additionné de parahydroxybenzoate de méthyle, de parahydroxybenzoate de propyle et de *m*-crésol à titre d'agents de conservation (dans un essai, on a ajouté 0,5 % de chlorhydrate de lysine au gel de NaCMC à 2,4 %). Le gel de bécaplermine titré à 110 µg/g, dans un véhicule de NaCMC à 2,75 % additionné d'agents de conservation, n'a pas provoqué d'irritation oculaire chez le lapin jusqu'à sept jours après l'instillation.

### **Essais de mutagenèse**

La bécaplermine ne s'est pas révélée génotoxique dans divers tests *in vitro*, comprenant des tests de mutations ponctuelles chez des bactéries et dans des cellules de mammifères, des tests d'aberrations chromosomiques et des tests de lésions ou de réparation de l'ADN. La bécaplermine ne s'est pas non plus avérée mutagène dans le test du micronoyau *in vivo*.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Atri SC, Misra J, Bisht D, Misra K. Use of homologous platelet factors in achieving total healing of recalcitrant skin ulcers. *Surgery* 1990;108:508-512.
2. Berk BC, Alexander RW, Brock TA, *et al.* Vasoconstriction: a new activity for platelet-derived growth factor. *Science* 1986;232:87-90.
3. Berk BC, Alexander RW. Vasoactive effects of growth factors. *Biochem Pharmacol* 1989;38(2):219-225.
4. Brown DM, Hong SP, Farrell CL, *et al.* Platelet-derived growth factor BB induces functional vascular anastomoses *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(13):5920-5924.
5. Greenhalgh DG, Sprugel KH, Murray MJ, *et al.* PDGF and FGF stimulate wound-healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol* 1990;136(6):1235-1246.
6. Howes R, Bownes JM, Grotendorst GR, *et al.* Platelet-derived growth factor enhances demineralized bone matrix-induced cartilage and bone formation. *Calcif Tissue Int* 1988;42:34-38.
7. Knighton DR, Doucette M, Fiegel VD, Ciresi K, Butler E, Austin L. The use of platelet-derived wound healing formula in human clinical trials. *Prog Clin Biol Res* 1988;266:319-329.
8. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1990;170:56-60.
9. Krupski WC, Reilly LM, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Raff JH. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report. *J Vasc Surg* 1991;14:526-536.
10. LeGrand EK, Senter LH, Gamelli RL, *et al.* Evaluation of PDGF-BB, PDGF-AA, bFGF, IL-1, and EGF dose responses in polyvinyl alcohol sponge implants assessed by a rapid histologic method. *Growth Factors* 1993;8(4):315-329.
11. LeGrand EK, Burke JF, Costa DE, *et al.* Dose responsive effects of PDGF-BB, PDGF-AA, EGF, and bFGF on granulation tissue in a guinea pig partial thickness skin excision model. *Growth Factors* 1993;8(4):307-314.
12. LeGrand EK, Niciporciukas MC, Donetz AP, *et al.* Comparison of pig and guinea pig full and partial thickness skin excision wound models for evaluating the effects of rhPDGF-BB. *Wounds* 1995;7(3):78-89.
13. Marden LJ, Fan RSP, Pierce GF, *et al.* Platelet-derived growth factor inhibits bone regeneration induced by osteogenin, a bone morphogenetic protein, in rat craniotomy defects. *J Clin Invest* 1993;92(6):2897-2905.
14. Mustoe TA, Purdy J, Cramates P, *et al.* Reversal of impaired wound healing in irradiated rats by platelet-derived growth factor-BB. *Am J Surg* 1989;158:345-350.
15. Mustoe TA, Pierce GF, Morishima C, *et al.* Growth factor-induced acceleration of tissue repair through direct and inductive activities in a rabbit dermal ulcer model. *J Clin Invest* 1991;87:694-703.

16. Mustoe TA, Cutler NR, Allman RM, *et al.* A phase II study to evaluate recombinant platelet-derived growth factor-BB in the treatment of stage 3 and 4 pressure ulcers. *Arch Surg* 1994;129:213-219.
17. Pierce GF, Mustoe TA, Altrock BW, *et al.* Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem* 1991;45:319-326.
18. Pierce GF, Tarpley JE, Yanagihara D, *et al.* Platelet-derived growth factor (BB homodimer), transforming growth factor- $\beta$ 1, and basic fibroblast growth factor in dermal wound healing. *Am J Pathol* 1992;140(6):1375-1388.
19. Raines EW, Ross R. Platelet-derived growth factor *in vivo*. Dans : Westermark B, Sorg C, réd. *Biology of Platelet-Derived Growth Factor*. Basel: Karger; 1993;5:74-114.
20. Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. *Lancet* 1992;339:23-25.
21. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1985;46:155-169.
22. Ross R. Platelet-derived growth factor. *Lancet* 1989;1179-1182.
23. Royce PM, Kato T, Ohsaki K, *et al.* The enhancement of cellular infiltration and vascularisation of a collagenous dermal implant in the rat by platelet-derived growth factor BB. *J Dermatol Sci* 1995;10(1):42-52.
24. Senter LH, LeGrand EK, Laemmerhirt KE, *et al.* Assessment of full-thickness wounds in the genetically diabetic mouse for suitability as a wound healing model. *Wound Rep Reg* 1995;3(3):351-358.
25. Sprugel K, Curtis D, Thompson M, *et al.* Pharmacokinetics of rPDGF-BB in rodents after administration by different routes. *J Cellular Biochemistry* 1991;(Suppl 15F):199.
26. Steed DL, Diabetic Ulcer Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg* 1995;21:71-81.
27. Zhao LL, Davidson JD, Wee SC, *et al.* Effect of hyperbaric oxygen and growth factors on rabbit ear ischemic ulcers. *Arch Surg* 1994;129(10):1043-1049.