

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Annexe D

Tretten[®]

Catridécacog

Sous-unité A du facteur de coagulation XIII recombinant

Poudre lyophilisée

2500 UI par fiole (15 mg/fiole)

Norme reconnue

Facteur de coagulation

Novo Nordisk Canada Inc.
300-2680, avenue Skymark
Mississauga (Ontario)
L4W 5L6 Canada

Date d'approbation :
le 9 juin 2017

Numéro de contrôle : 203628

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	28

TRETEN[®]

catridécacog

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée blanche à reconstituer avec un solvant injectable 2500 UI par fiole (15 mg/fiole)	Chlorure de sodium, saccharose

Pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

DESCRIPTION

Tretten[®] (catridécacog) est un homodimère composé de deux sous-unités A du FXIII humain recombinant. Sa structure est identique à celle de l'homodimère de la sous-unité A du FXIII humain [A₂]. La sous-unité A est une chaîne de 731 acides aminés ayant une sérine N-terminale acétylée. L'activation du FXIII par la thrombine produit le clivage d'un peptide de 37 acides aminés à l'extrémité N-terminale de la sous-unité A. **Tretten[®]** est produit sous forme d'une protéine soluble dans une souche de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) qui contient le vecteur d'expression épisomique pD16. Cette protéine est ensuite isolée par l'homogénéisation des cellules et la purification en plusieurs étapes de chromatographie. Aucune protéine humaine ou d'origine animale n'est utilisée durant le procédé de fabrication.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Tretten[®] (catridécacog) est indiqué pour la prophylaxie de routine des saignements chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'un déficit congénital en sous-unité A du facteur XIII.

CONTRE-INDICATIONS

Chez les patients hypersensibles à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Tretten[®] (catridécacog) ne doit pas être utilisé pour le traitement prophylactique des hémorragies dans les cas de déficit congénital en sous-unité B du facteur XIII.

En effet, le déficit en sous-unité B du FXIII s'accompagne d'une grande réduction de la demi-vie de la sous-unité A pharmacologiquement active administrée. La nature du déficit doit donc être précisée avant le traitement.

Étant donné que la posologie et la concentration en FXIII de **Tretten**[®] peuvent différer de celles des autres produits qui contiennent le FXIII, il faut calculer avec soin la dose appropriée pour chaque patient.

Les patients doivent être avisés de conserver le produit conformément aux conditions d'entreposage décrites dans la section ENTREPOSAGE ET STABILITÉ. Une conservation incorrecte du produit après sa reconstitution doit être évitée, car elle risquerait d'entraîner une perte de stérilité et une augmentation du taux de rFXIII activé sans protéolyse. Une augmentation de ce taux est susceptible d'accroître le risque de thrombose.

Hématologie

Thrombose : En cas de prédisposition à une thrombose, il faut faire preuve de prudence à cause de l'effet stabilisateur qu'exerce **Tretten**[®] sur la fibrine. Une stabilisation du thrombus pourrait se produire et ainsi augmenter le risque d'occlusion d'un vaisseau sanguin.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité : Étant une protéine, **Tretten**[®] peut causer des réactions allergiques, voire anaphylactiques. Les patients doivent être informés des premiers signes des réactions d'hypersensibilité (comme une éruption urticarienne, une urticaire généralisée, une oppression dans la poitrine, une respiration sifflante et l'hypotension) et d'anaphylaxie.

Si une réaction allergique ou anaphylactique se produit, il faut interrompre immédiatement l'administration de **Tretten**[®], qui ne devrait plus être administré.

Formation d'anticorps : La formation d'inhibiteurs de **Tretten**[®] n'a pas été décelée durant les essais cliniques. L'absence de réponse thérapeutique qui se manifesterait par une hémorragie ou qui serait mise en évidence dans un laboratoire par des activités du FXIII inférieures aux valeurs prévues devrait faire soupçonner la présence d'inhibiteurs, auquel cas une analyse des anticorps devrait être effectuée.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'y a aucune donnée clinique sur l'administration de **Tretten**[®] à des femmes enceintes. Comme **Tretten**[®] n'a pas été étudié chez des animaux gravides, les études animales ne permettent pas de déterminer sa toxicité pour la reproduction. Son risque potentiel chez l'humain est inconnu. **Tretten**[®] devrait être évité durant la grossesse à moins que les avantages ne l'emportent clairement sur les risques.

Travail et accouchement : **Tretten**[®] n'a pas été étudié pendant le travail et l'accouchement.

Femmes qui allaitent : On ignore si **Tretten**[®] passe dans le lait humain. L'excrétion de **Tretten**[®] dans le lait n'a pas été étudiée chez des animaux. Il est nécessaire de prendre en compte les bienfaits de l'allaitement pour le nourrisson et ceux de **Tretten**[®] pour la mère avant de décider d'interrompre ou non l'allaitement ou le traitement.

Fertilité : Aucun effet sur les organes de reproduction n'a été constaté pendant les études non cliniques.

Pédiatrie : L'analyse des données collectées chez les sujets pédiatriques des essais cliniques n'a pas permis d'observer de différences de réponse au traitement en fonction de l'âge. Une étude pharmacocinétique a permis de recueillir des données auprès de 6 enfants de moins de 6 ans.

Gériatrie : Les études cliniques sur **Tretten**[®] n'ont pas réuni suffisamment de sujets de 65 ans ou plus pour pouvoir déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

Insuffisance hépatique : L'administration de **Tretten**[®] à des insuffisants hépatiques n'a pas été étudiée. **Tretten**[®] pourrait ne pas être efficace chez des patients présentant une insuffisance hépatique et un taux réduit de sous-unité B du FXIII.

Insuffisance rénale : L'administration de **Tretten**[®] à des insuffisants rénaux nécessitant une dialyse n'a pas été étudiée pendant les essais cliniques.

Surveillance et examens de laboratoire

Si la surveillance révèle que l'activité du FXIII n'atteint pas la valeur prévue ou si un effet thérapeutique réduit est observé, une analyse des anticorps devrait être effectuée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans le cadre des essais cliniques, **Tretten**[®] a été administré à 82 patients présentant un déficit congénital en sous-unité A du facteur XIII (3112 doses). L'âge de 21 patients se situait entre 6 et 18 ans. Sur les 82 patients, 67 ont été exposés à **Tretten**[®] dans le cadre des essais de phase III (F13CD-1725 et F13CD-3720); 9, dans le cadre de l'essai de phase I (F13-1663); et 6 patients de moins de 6 ans, pendant l'essai pédiatrique (F13CD-3760) et la phase de prolongation de l'essai pédiatrique (F13CD-3835). Le nombre d'expositions à **Tretten**[®] a été de 986 chez les sujets pédiatriques. Ces essais cliniques étaient tous sans insu.

L'effet indésirable du médicament le plus fréquent était la présence d'anticorps non neutralisants. Des anticorps non neutralisants ont été retrouvés chez 4 des 82 patients exposés présentant un déficit congénital en FXIII. Dans ces 4 cas de formation d'anticorps non neutralisants, les patients avaient moins de 18 ans (8, 8, 14 et 16 ans). Les anticorps ont été observés au début du traitement par **Tretten**[®]. Les 4 patients ont reçu au moins 2 doses de **Tretten**[®]. Les anticorps ne produisaient pas d'effet inhibiteur, et ces patients n'ont présenté aucun effet indésirable ni aucune hémorragie en lien avec les anticorps. Chez l'ensemble des patients, aucune augmentation des taux d'anticorps n'a été constatée après l'administration répétée de **Tretten**[®] ou d'un autre produit contenant du FXIII, et les anticorps étaient temporaires.

Tretten[®] a également été administré à 122 sujets sains dans le cadre de quatre essais cliniques terminés (234 doses). Dans une étude menée auprès de 50 sujets masculins sains, un sujet a présenté temporairement un faible titre d'anticorps non neutralisants après avoir reçu la première dose de **Tretten**[®]. Ces anticorps n'exerçaient pas d'activité inhibitrice, et le sujet n'a présenté aucun effet indésirable ni aucune hémorragie en lien avec ces anticorps. Les anticorps ont disparu pendant la période de suivi de 6 mois.

Dans tous les cas, les anticorps non neutralisants n'avaient aucune signification clinique.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables du médicament qui y 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 d'un médicament tirés d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Le tableau suivant résume les effets indésirables du médicament survenus à une fréquence $\geq 1\%$ pendant l'essai pivot F13CD-1725 et l'essai de prolongation de phase III F13CD-3720.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables apparus pendant le traitement à une fréquence $\geq 1\%$ dans le cadre de l'essai pivot F13CD-1725 et de l'essai de prolongation de phase III F13CD-3720 et ayant un lien possible ou probable avec Tretten[®]

	F13CD-1725 F13CD-3720 35 UI/kg		
	N	%	E
Nombre de sujets	67		
Tous les effets indésirables	19	28,4	20
Troubles du sang et du système lymphatique	3	4,5	3
Leucopénie	2	3,0	2
Neutropénie	1	1,5	1
Troubles généraux et au site d'administration	1	1,5	1
Douleur au site d'injection	1	1,5	1
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration	5	7,5	6
Administration d'une dose incorrecte	3	4,5	4
Blessure à un membre	1	1,5	1
Surdose	1	1,5	1
Examens	7	10,5	7
Recherche positive d'anticorps non neutralisants	4	6,0	4
Augmentation des D-dimères de la fibrine	1	1,5	1
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	1	1,5	1
Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline	1	1,5	1
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs	2	3,0	2
Douleur dans les extrémités	1	1,5	1
Arthralgie	1	1,5	1
Troubles du système nerveux	1	1,5	1
Céphalée	1	1,5	1

N : Nombre de sujets présentant l'effet indésirable

% : Proportion des sujets présentant l'effet indésirable

E : Nombre d'épisodes de l'effet indésirable

Dans le cadre de l'essai pivot F13CD-1725, les investigateurs ont jugé que 13 effets indésirables étaient peut-être ou probablement liés au produit étudié. Tous les effets sauf une recherche positive d'anticorps étaient considérés comme légers, et tous les effets ont été suivis d'un rétablissement complet. Trente-quatre sujets de l'essai F13CD-1725 ont participé à l'essai de prolongation F13CD-3720 et 26 nouveaux sujets ont été inscrits à cet essai de prolongation. Au total, l'investigateur de l'essai de prolongation F13CD-3720 a évalué que 7 effets indésirables étaient peut-être ou probablement liés au produit étudié.

Un patient ayant une neutropénie préexistante a présenté une légère aggravation de la neutropénie et une leucopénie durant son traitement par **Tretten**[®]. Après l'arrêt de ce traitement, le nombre de neutrophiles du patient est remonté à un nombre similaire à ceux constatés avant le traitement.

Lors de l'essai pédiatrique (F13CD-3760), 6 enfants de moins de 6 ans ont été exposés à une seule dose intraveineuse de **Tretten**[®], soit de 35 UI/kg. La dose unique administrée par voie intraveineuse a été bien tolérée et aucun effet indésirable thromboembolique n'a été signalé. De plus, aucun effet indésirable en cours de traitement n'a été jugé peut-être ou probablement lié à **Tretten**[®]. Les paramètres de laboratoire mesurant l'innocuité et les autres examens effectués à cette fin n'ont révélé aucun changement cliniquement pertinent résultant de l'administration du rFXIII. La présence d'anticorps anti-rFXIII n'a été décelée chez aucun des patients.

Durant l'essai pédiatrique de prolongation (F13CD-3835), 6 sujets de 1 an à 6 ans ont été exposés à **Tretten**[®] pendant 16,6 années-sujets (214 doses au total). Les sujets ont reçu 35 UI/kg de **Tretten**[®] tous les 28 jours pendant 1,8 à 3,5 ans. L'investigateur a évalué que 2 effets indésirables non graves (lymphopénie et gastro-entérite), signalés chez 2 sujets, étaient peut-être ou probablement liés à **Tretten**[®]. Aucun effet indésirable thromboembolique et aucune présence d'anticorps anti-rFXIII n'ont été signalés.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Aucune variation cliniquement pertinente des paramètres de coagulation, d'hématologie, de biochimie et d'analyse urinaire étudiés n'a été observée après l'administration de **Tretten**[®]. Aucun signe d'activation générale de la cascade de coagulation n'a été constaté.

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

Dans une étude portant sur l'innocuité réalisée après la commercialisation, on a observé des anticorps non neutralisants temporaires chez un enfant présentant un déficit congénital en FXIII après plusieurs années de traitement par **Tretten**[®]. Ces anticorps ne sont associés à aucune observation clinique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Concentrés de facteur de coagulation

Il n'existe aucune donnée clinique sur une interaction possible entre **Tretten**[®] (catridécacog) et d'autres produits médicinaux.

Une synergie possible a été constatée lorsque **Tretten**[®] (17 fois la dose humaine recommandée) a été administré en même temps que le rFVIIa (11 fois la dose humaine recommandée) pour une étude cardiovasculaire poussée chez le singe cynomolgus, car des effets pharmacologiques exagérés (thrombose et décès) sont survenus à des doses plus faibles que celles qui auraient été nécessaires pour ces composés administrés individuellement.

Sur la base de cette étude non clinique, il est déconseillé d'administrer **Tretten**[®] en association avec le rFVIIa.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **Tretten**[®] (catridécacog) est destiné uniquement à l'administration intraveineuse.
- Le traitement par **Tretten**[®] doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles rares de la coagulation. Il faut appliquer les techniques diagnostiques appropriées pour confirmer le déficit congénital en sous-unité A du facteur XIII.
- L'administration de **Tretten**[®] pour le traitement ponctuel des hémorragies aiguës ou inattendues n'a pas fait l'objet d'essais cliniques. Il faut envisager un traitement différent dans ces situations.
- Bien qu'elle soit aussi exprimée en unités internationales, la posologie de **Tretten**[®] diffère de celle des autres produits à base de FXIII.
- Les patients doivent être avisés de conserver le produit conformément aux conditions d'entreposage décrites dans la section ENTREPOSAGE ET STABILITÉ. Le produit devrait être administré immédiatement après sa reconstitution.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée est d'environ 35 UI/kg de poids corporel, à administrer une fois par mois en bolus intraveineux.

Le volume de la dose en millilitres, administrée aux patients pesant au moins 24 kg, peut être calculé avec la formule suivante :

$$\text{Volume de la dose en mL} = 0,042 \times \text{poids corporel en kg}$$

Il se peut que le médecin juge nécessaire de modifier la dose dans certaines situations où la dose mensuelle recommandée de 35 UI/kg ne suffit pas à prévenir les hémorragies. L'ajustement de la dose sera basé sur l'activité du FXIII.

Population pédiatrique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose lors de l'administration de **Tretten**[®] à des enfants. Il faut donc utiliser la dose de 35 UI/kg de poids corporel dans leur cas.

Quand **Tretten**[®] est administré à un petit enfant, il peut être nécessaire de diluer le produit davantage. Si l'enfant pèse moins de 24 kg, la solution reconstituée de **Tretten**[®] doit être diluée avec 6,0 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Le volume de la dose de solution reconstituée de **Tretten**[®] **peut être calculé à l'aide de la formule ci-dessous, une fois la solution diluée avec 6,0 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % :**

$$\text{Volume de la dose en mL de produit dilué} = 0,117^* \times \text{poids corporel en kg}$$

* Le calcul du facteur de correction (0,117) est associé à la quantité exacte de produit, et non à sa valeur nominale.

Reconstitution

Format de la fiole de Tretten[®]	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Concentration approximative après la reconstitution
2500 UI/fiole (15 mg/fiole)	3 mL	833 UI/mL (5 mg/mL)

Après la reconstitution avec de l'eau stérile pour injection, la concentration de la solution contenue dans la fiole est d'à peu près 833 UI/mL (5 mg/mL) de catridécacog.

Si la solution reconstituée de **Tretten**[®] est diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % tel que décrit ci-dessus pour un patient de moins de 24 kg, la concentration de la solution est de 299 UI/mL (1,8 mg/mL) de catridécacog.

Pour des directives détaillées sur la reconstitution et l'administration de Tretten[®], voir la PARTIE III de la présente monographie.

Administration

- Après la reconstitution, le produit doit être administré séparément et ne doit pas être mélangé à des solutions de perfusion ni administré en goutte-à-goutte.
- Le produit reconstitué est une solution limpide et incolore. Il doit être inspecté visuellement pour y déceler toute particule ou tout changement de couleur avant l'administration. Ne pas l'administrer si des particules ou une couleur anormale sont observées.
- Administrer **Tretten**[®] sous forme d'une injection intraveineuse lente en bolus, à un débit ne dépassant pas 1-2 mL/minute.
- Jeter toute solution inutilisée. Ne pas congeler la solution reconstituée de **Tretten**[®] ni la conserver dans une seringue (voir ENTREPOSAGE ET STABILITÉ).

Surveillance

Si la surveillance révèle que l'activité du FXIII n'atteint pas la valeur prévue ou si un effet thérapeutique réduit est observé, la présence d'anticorps inhibiteurs devrait être recherchée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire, Formation d'anticorps).

SURDOSAGE

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

Dans les cas rapportés où une surdose de **Tretten**[®] a été administrée, aucun symptôme clinique n'a été observé.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le FXIII est la dernière enzyme qui intervient dans la cascade de coagulation du sang. Quand il est activé par la thrombine au niveau d'une lésion de la paroi d'un vaisseau, le FXIII joue un rôle important dans le maintien de l'hémostase en favorisant la formation d'un réseau de fibrine et d'autres protéines dans le caillot de fibrine.

Dans le plasma, le FXIII circule sous forme d'un hétérotétramère [A₂B₂] composé de deux sous-unités A et de deux sous-unités B liées par de fortes interactions non covalentes. La sous-unité B sert de molécule porteuse à la sous-unité A en circulation et est présente en quantité excessive dans le plasma. Quand une sous-unité A est liée à une sous-unité B, la demi-vie de la sous-unité A du FXIII [A₂] est prolongée. Le FXIII est une proenzyme (protransglutaminase) qui est activée par la thrombine en présence de Ca²⁺. Son activité enzymatique réside dans la sous-unité A. Au moment de l'activation du FXIII, la sous-unité A se dissocie de la sous-unité B porteuse, ce qui expose le site actif de la sous-unité A. La transglutaminase active forme un réseau de fibrine et d'autres protéines, ce qui accroît la force mécanique du caillot de fibrine et sa résistance à la fibrinolyse, et contribue à rehausser l'adhérence de plaquettes et du caillot au tissu

lésé.

Tretten[®] est une protransglutaminase (homodimère de la sous-unité A [rA₂] du FXIII recombinant) et sa structure est identique à celle de l'homodimère de la sous-unité A du FXIII humain [A₂]. **Tretten**[®] (sous-unité A) se lie à la sous-unité B libre du FXIII humain, ce qui aboutit à la formation d'un hétérotétramère [rA₂B₂] dont la demi-vie est similaire à celle de la substance endogène [A₂B₂]. Il a été démontré que **Tretten**[®] est activé par la thrombine en présence de Ca²⁺ et que sa forme activée accroît la force mécanique des caillots de fibrine et retarde la fibrinolyse en fonction de la dose. Il a été prouvé que **Tretten**[®] rehausse l'adhérence des plaquettes au site d'une lésion. Par conséquent, **Tretten**[®] a les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le FXIII endogène dans le plasma.

Pharmacodynamique

À l'heure actuelle, aucun marqueur ne permet de quantifier les caractéristiques pharmacodynamiques du FXIII *in vivo*. Les résultats des épreuves de coagulation habituelles sont normaux, car c'est la qualité du caillot qui est influencée. Une épreuve de solubilité du caillot est utilisée souvent pour dépister un déficit en FXIII, mais cette épreuve est qualitative et, lorsqu'elle est effectuée correctement, elle n'est positive que lorsque l'activité du FXIII dans l'échantillon est presque nulle.

Pharmacocinétique

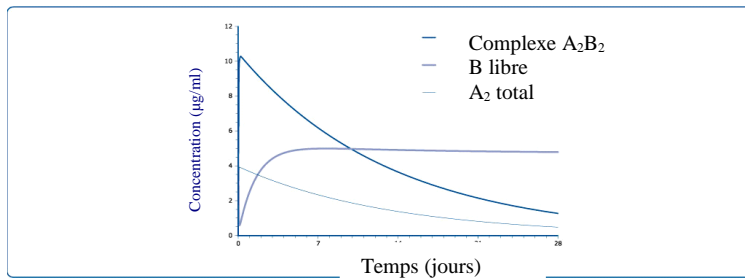


Figure 1 : Exemple simulé de l'évolution des concentrations de la sous-unité A₂ totale, du complexe A₂B₂ et de la sous-unité B libre dans le plasma, déterminées par ELISA, après l'administration intraveineuse d'une seule dose de 35 UI/kg à des patients ayant un déficit congénital en FXIII

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques du rFXIII chez des sujets sains et des patients ayant un déficit congénital en FXIII a été faite avec des épreuves mises au point pour mesurer les concentrations plasmatiques des sous-unités du FXIII (chacun des dimères ou les complexes) ou l'activité du FXIII. Une méthode ELISA a été mise au point pour mesurer la sous-unité B libre, la sous-unité A₂ en complexe avec la sous-unité B [rA₂B₂, A₂B₂] et la sous-unité A₂ totale [rA₂, A₂, rA₂B₂, A₂B₂]. L'activité totale du FXIII endogène et du FXIII exogène a été mesurée avec l'épreuve Berichrom[®].

Il a été démontré que le rFXIII avait les mêmes propriétés pharmacocinétiques que la sous-unité A du FXIII endogène [A₂] après sa liaison à la sous-unité B du FXIII endogène [B₂].

Quand le rFXIII [rA₂] est administré à des patients ayant un déficit en sous-unité A du FXIII ou à

des sujets sains, le rA₂ forme un hétérotétramère [rA₂B₂] avec la sous-unité B libre, ce qui donne lieu à une diminution rapide de la concentration plasmatique de sous-unité B libre après l'administration de rFXIII. En même temps, une augmentation rapide de la concentration de l'hétérotétramère [rA₂B₂, A₂B₂] est observée. Les concentrations plasmatiques de sous-unité B libre retournent pratiquement aux valeurs préthérapeutiques dans les 72 heures suivant l'administration de 20, 50 ou 75 U/kg (soit 24, 60 et 89 UI/kg respectivement) de rFXIII à des patients.

La demi-vie observée durant les essais cliniques pharmacocinétiques sur l'administration d'une dose unique à des sujets sains se situait entre 218 et 321 heures (9-13 jours) selon l'activité du FXIII (Berichrom[®]), la concentration totale d'A₂ (ELISA) et la concentration du complexe A₂B₂ (ELISA). La clairance plasmatique observée variait de 0,15 à 0,25 mL/h/kg. Les paramètres pharmacocinétiques du rFXIII obtenus chez des patients ayant un déficit congénital en FXIII (CD-1) étaient comparables à ceux des sujets sains.

Après l'administration d'une seule dose de 35 UI/kg de rFXIII à des sujets masculins sains, on a calculé les moyennes géométriques et les coefficients de variation (CV%) suivants afin d'estimer un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques pour le rFXIII de Novo Nordisk, en fonction de l'activité du FXIII mesurée avec l'épreuve Berichrom[®]. Avant le calcul des paramètres pharmacocinétiques, les mesures de l'activité du FXIII ont été corrigées en fonction de l'activité plasmatique initiale du FXIII endogène de chacun des sujets.

Les estimations ainsi obtenues sont une clairance de 0,13 mL/h/kg (CV = 36,5 %), une demi-vie de 11,1 jours (CV = 64,5 %) et un volume de distribution à l'état d'équilibre de 47,1 mL/kg (CV = 24,7 %).

La moyenne géométrique de l'activité ajustée sur la valeur initiale était de 0,85 UI/mL (CV = 24,2 %) 30 minutes après l'administration et de 0,11 UI/mL (CV = 85,5 %) 28 jours plus tard. La moyenne de l'ASC_{0-28jours} était de 220,3 UI*h/mL (CV = 23,8 %) et la moyenne de l'ASC_{0-infinité}, de 277,6 UI*h/mL (CV = 47,2 %).

Population pédiatrique

Lors d'un essai pharmacocinétique, 6 enfants atteints d'un déficit congénital en sous-unité A du FXIII ont été exposés à une dose intraveineuse unique de 35 UI/kg de **Tretten**[®]. Le plus jeune de ces sujets était âgé de 1 an et l'aîné avait moins de 6 ans. La moyenne géométrique de la demi-vie du FXIII a été de 15 jours (intervalle de 10 à 25 jours). Dans le cadre de cet essai, la clairance moyenne chez les enfants a été de 0,15 mL/h/kg.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le produit au réfrigérateur (2-8 °C). Le conserver dans son emballage original pour le protéger de la lumière. Ne pas le congeler pour ne pas endommager la fiole de solvant.

D'un point de vue microbiologique et pour éviter la formation de **Tretten**[®] activé sans protéolyse, le produit devrait être administré immédiatement après sa reconstitution. Un taux accru de **Tretten**[®] activé sans protéolyse pourrait augmenter le risque de thrombose.

Si le produit reconstitué n'est pas utilisé immédiatement, il devrait être utilisé au maximum 3 heures après la reconstitution et peut être conservé à la température ambiante entre-temps. Tout produit inutilisé qui a été conservé à la température ambiante pendant 3 heures ou plus doit être jeté.

Si le produit reconstitué n'est pas administré immédiatement, il est également possible de le conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C, pendant un maximum de 24 heures. Après cette période, le produit doit être jeté.

Si le produit est dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (dans le cas des patients qui pèsent moins de 24 kg), les recommandations précédentes sur la conservation et la stabilité du produit s'appliquent quand même.

La solution reconstituée de **Tretten**[®] ne doit être ni congelée ni conservée dans une seringue.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque boîte contient :

- 1 fiole de poudre blanche pour injection, contenant 2500 UI (15 mg) de catridécacog;
- 1 fiole de solvant pour reconstitution, contenant 3,2 mL d'eau stérile pour injection;
- 1 adaptateur stérile pour la reconstitution.

Poudre à reconstituer

Tretten[®] (catridécacog) se présente sous forme d'une poudre lyophilisée blanche en fioles à usage unique. Les fioles sont faites de verre de type I, fermées avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle sans latex et recouvertes d'une capsule en aluminium. Elles sont également munies d'un capuchon de plastique cassable, qui sert d'indicateur d'effraction.

Tretten[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : L-histidine, polysorbate 20, chlorure de sodium et saccharose.

Solvant

Le solvant fourni pour la reconstitution de **Tretten**[®] est de l'eau stérile pour injection; ce solvant est une solution limpide et incolore. Les fioles sont faites de verre de type I, fermées avec un taquet en caoutchouc bromobutyle sans latex et recouvertes d'une capsule en aluminium. Elles sont également munies d'un capuchon de plastique cassable, qui sert d'indicateur d'effraction.

Contenu de 3 mL de solution reconstituée de **Tretten**[®]

Contenu	Par fiole*
Catridécacog	2500 UI (15 mg)
Chlorure de sodium	8,70 mg
L-histidine	9,30 mg
Polysorbate 20	0,30 mg
Saccharose	174,0 mg

* Valeurs indiquées pour 3 mL de solution reconstituée de **Tretten**[®]

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Catridécacog

Nom chimique : Sous-unité A du facteur de coagulation XIII recombinant

Formule moléculaire : C₃₇₀₈H₅₇₃₅N₁₀₁₃O₁₁₁₁S₂₈ (sérine N-terminale acétylée)

Masse moléculaire : 83,2 kDa

Formule structurale : La formule structurale de la sous-unité A du FXIII recombinant est la suivante :

```
SETSRTAFGGRRVPPNNSNAEDDLPTVELQGVVPRGVNLQEFLNVTSVHLFKERWDTN
KVDHHTDKYENNKLIVRRGQSFYVQIDFSRPYDPRRDLFRVEYVIGRYPQENKGTYPVPI
VSELQSGKWGAKIVMREDRSVRLSIQSSPKCIVGKFRMYVAVWTPYGLRTRSRNPETDTY
ILFNPWCEDDAVYLDNEKEREEYVLNDIGVIFYGEVNDIKTRSWSYGQFEDGILDTCLYV
MDRAQMDLSGRGNPIKVS RVGSAMVNAKDDEGVLVGSWDNIYAYGVPPSAWTGSVDIL
LEYRSENVPVRYGQCWVFAGVFNTFLRCLGIPARIVTNYFSAHDNDANLQMDIFLEEDGN
VNSKLTKDSVWNYHCWNEAWMTRPDLVPGFGGWQAVDSTPQENS DGM YRCGPASVQA
IKHGHVCFQFDAPFVFAEVNSDLIYITAKKDGVHVENVDATHIGKLIVTKQIGGDGMMDI
TDTYKFQEGQEEERLALETALMYGAKKPLNTEGVMKSRSNVDMDFEVENAVLGKDFKLS
ITFRNNSHNRYTITAYLSANITFYTGVPKAEFKKETFDTVLEPLSFKKEAVLIQAGEYMGQL
LEQASLHFFVTARINETRDVLAKQKSTVLTPEIIIKVRGTQVVGS DMTVTVEFTNPLKETL
RNVVHLDGPGVTRPMKKMFREIRPNSTVQWEEVCRPWVSGHRKLIASMSDSL RHVYG
ELDVQIQRRPSM (731)
```

Propriétés physicochimiques :

Description	Poudre blanche pour injection. La préparation reconstituée est une solution limpide et incolore, au pH d'environ 8,0.
Solubilité aqueuse selon le pH	Si le pH dépasse 7, le produit est pleinement soluble dans l'eau. Si le pH se situe entre 3 et 7, la solubilité est nettement moindre et atteint son minimum à un pH de près de 5. Si le pH est inférieur à 3, la protéine est entièrement dépliée.
pK _a , pHi	Le pHi est de 5,9, sa valeur ayant été déterminée par focalisation isoélectrique en gel de polyacrylamide.

Caractéristiques du produit

Le catridécacog est produit dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*; c'est la protéine N-acétylée à maturité, sans modification post-traductionnelle. De plus, aucune liaison disulfure n'est présente. La structure d'ordre supérieur du catridécacog est illustrée dans la figure suivante, qui montre les structures secondaire et tertiaire et le site actif de chaque monomère. Le peptide d'activation N-terminal, formé des acides aminés 1 à 37, qui est clivé au moment de l'activation par la thrombine, est indiqué par un trait gras.

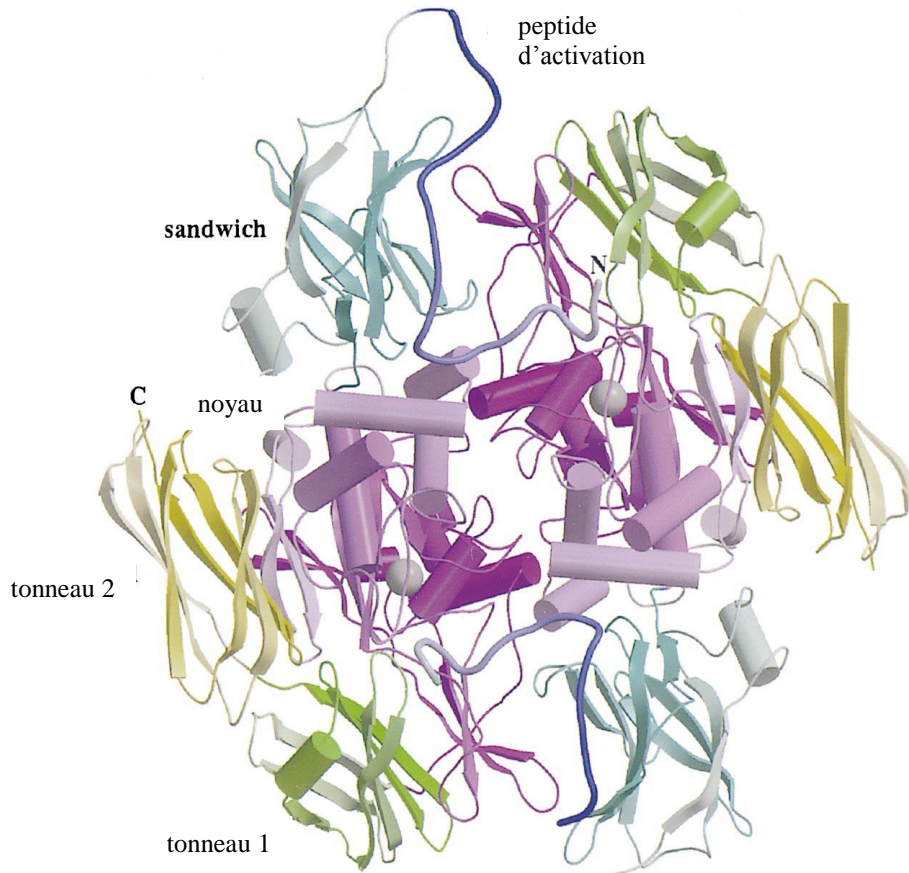


Figure 2 : Structure d'ordre supérieur de l'homodimère A₂ recombinant du FXIII

Cylindre : hélice alpha; flèche : brin bêta; sphère grise : site actif. Les extrémités N-terminale et C-terminale et les domaines structuraux d'une sous-unité A sont indiqués.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et plan de l'essai

Tableau 2 : Résumé des données démographiques de l'essai clinique pivot sur le déficit congénital en FXIII

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
F13CD-1725	Essai de phase III multicentrique, multinational, ouvert, à un groupe, sur plusieurs doses, évaluant l'efficacité et l'innocuité du traitement substitutif mensuel par le rFXIII pour la prévention des épisodes hémorragiques associés à un déficit congénital en FXIII	Traitement de 52 semaines à raison de 35 UI/kg de rFXIII une fois par mois (28 ± 2 jours) Injection intraveineuse	41	Moyenne = 26,4 ans Intervalle = 7,0-60,0 ans	18 sujets féminins 23 sujets masculins

Les données démographiques initiales des sujets sont présentées dans le tableau 2. L'âge moyen était de 26,4 ans, et la répartition entre les sexes était à peu près égale. La majorité (68 %) des sujets étaient de race blanche. L'âge des patients variait de 7 à 60 ans.

Tableau 3 : Résumé des données démographiques de l'essai clinique sur le déficit congénital en FXIII chez des sujets pédiatriques

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
F13CD-3760	Essai multicentrique, multinational, ouvert, à dose unique évaluant la pharmacocinétique et l'innocuité d'une dose i.v. de rFXIII chez des enfants (âgés de 1 an à moins de 6 ans) ayant un déficit congénital en sous-unité A du FXIII	Dose unique de 35 UI/kg de rFXIII. Injection intraveineuse	6	Moyenne = 2,7 ans Intervalle = 1-4 ans	3 sujets féminins 3 sujets masculins

Les données démographiques initiales des sujets sont présentées dans le tableau 3. L'âge moyen était de 2,7 ans, et la répartition entre les sexes était égale. Trois des enfants étaient asiatiques, deux étaient de race blanche et l'autre était afro-américain. L'âge des patients variait de 1 à 4 ans.

Résultats de l'étude

Un seul essai pivot (F13CD-1725) a été mené pour établir l'efficacité et l'innocuité de l'administration mensuelle de doses de 35 UI/kg pour la prévention des hémorragies en présence d'un déficit congénital en sous-unité A du FXIII. Cet essai de 52 semaines a réuni 41 patients.

Le principal critère d'évaluation était le taux d'épisodes hémorragiques nécessitant un traitement par un produit à base de FXIII. Durant le traitement par **Tretten**[®] (434 mois-patients), 5 hémorragies nécessitant un traitement sont survenues, ce qui correspond à un taux moyen de $(5/434)*12 = 0,138$ hémorragie nécessitant un traitement par année-patient (IC à 95 % : [0,058; 0,332]).

Population pédiatrique

L'analyse des données collectées chez les sujets pédiatriques des essais cliniques n'a pas permis d'observer de différences de réponse au traitement en fonction de l'âge.

Six enfants ayant moins de 6 ans (inclus dans une étude pharmacocinétique) et 21 enfants dont l'âge se situait entre 6 et moins de 18 ans ont été traités par **Tretten**[®], de façon à totaliser 986 expositions.

La dose recommandée de 35 UI/kg s'est révélée appropriée comme traitement hémostatique chez les enfants ayant un déficit congénital en sous-unité A du FXIII. **Tretten**[®] a été bien toléré par ces sujets pédiatriques.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez des sujets sains

Les paramètres pharmacocinétiques du produit chez des sujets sains sont présentés dans le tableau 4. L'évaluation principale repose sur les moyennes géométriques estimées à partir des données de l'essai NN1841-3788, durant lequel 50 sujets ont été exposés à 98 doses de **Tretten**[®] à raison de 35 UI/kg de rFXIII (deux sujets ont été retirés de l'essai après la première dose). La demi-vie terminale estimée était de 266 heures, soit à peu près 11 jours. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre ($V_{\text{éq}}$) était de 47 mL/kg; le temps moyen de séjour (TMS), de 15,5 jours et la clairance moyenne (Cl), de 0,13 mL/h/kg.

La comparaison des moyennes arithmétiques n'a pas révélé de différences majeures dans les résultats pharmacocinétiques des essais, vu que les paramètres indépendants de la dose ($V_{\text{éq}}$, $t_{1/2}$, TMS et Cl) concordent relativement bien (tableau 4). Une certaine variation a été observée entre les essais, ce qui était prévisible, étant donné le degré de variation interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques et le nombre relativement faible de sujets sur lequel les estimations sont basées.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques du produit chez des sujets sains

	N° de l'essai	Dose (UI/kg)	N ^a H; F	ASC _{0-∞} (h*UI/mL) moyenne (ET)	C _{max} (UI/mL) moyenne (ET)	V _{éq} (mL/kg) moyen (ET)	Cl (mL/h/kg) moyenne (ET)	t _{1/2} (h) moyenne (ET)	TMS (h) moyen (ET)
Dose unique	NN1841-3788	35	50 H	278 (47) ^b 301 (142)	0,85 (24) ^b 0,87 (0,21) ^c	47 (25) ^b 48 (12)	0,13 (37) ^b 0,14 (0,05)	266 (64) ^b 303 (195)	372 (67) ^b 423 (282)
	F13-1661	30	4 H; 4 F ^d	207 (61)	0,80 (0,14)	45 (18)	0,15 (0,05)	219 (80)	313 (139)
	F13-1661	60	5 H; 3 F ^c	342 (204)	1,02 (0,14)	69 (18)	0,24 (0,16)	273 (161)	402 (232)
	NN1810-3733	12	8 H	97 (45) ^b	0,28 (17) ^b	52 (29) ^b	0,12 (46) ^b	270 (60) ^b	429 (52) ^b
		35	8 H	177 (30) ^b	0,77 (13) ^b	58 (21) ^b	0,20 (37) ^b	176 (37) ^b	291 (31) ^b
Plusieurs doses	F13-1662	12	6 H; 2 F	ASC _{0-24h} 16,9 (2,1)	0,87 (0,19)	-	-	346 (215)	-
	F13-1662	30	2 H; 6 F	ASC _{0-24h} 37,4 (5,5)	1,80 (0,25)	-	-	167 (50)	-

^a N = nombre de sujets exposés. H = homme; F = femme.

^b Moyenne géométrique (CV) en italique (NN1841-3788 et NN1810-3733).

^c C_{30min} (NN1841-3788).

^{d+e} Pour ces deux essais, 4^d et 7^e sujets ont contribué à l'évaluation pharmacocinétique (F13-1661).

Pharmacocinétique en présence d'un déficit congénital en FXIII

Dans le cadre de l'essai F13CD-1725 de phase III sur l'administration mensuelle de **Tretten**[®], des prises de sang ont été faites immédiatement avant et une heure après chaque dose mensuelle de même que 14 jours après la première dose pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques. Sur la base de l'activité du FXIII mesurée avec l'épreuve Berichrom[®] au cours de l'essai, l'estimation brute de la demi-vie de **Tretten**[®] chez ces patients ayant un déficit congénital en FXIII était de 11,5 jours, ce qui concorde avec la demi-vie terminale estimée pour les sujets sains.

La forme des courbes moyennes pour le tétramère A₂B₂ et la sous-unité A₂ totale correspondait à celle de l'activité du FXIII, en ce sens que les concentrations augmentaient soudainement après chaque dose de **Tretten**[®] et diminuaient graduellement au cours du mois suivant.

Les résultats pharmacocinétiques estimés après l'administration i.v. de doses uniques de 24, 60 ou 89 UI/kg de **Tretten**[®] à des patients ayant un déficit congénital en FXIII sont disponibles pour l'essai F13-1663 de phase I. La demi-vie terminale variait de 6 à 12 jours. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence, car ils ne sont fondés que sur l'administration d'un nombre total de 6 doses à 6 sujets.

Les paramètres pharmacocinétiques du produit ont été évalués chez 6 patients pédiatriques ayant moins de 6 ans lors de l'essai F13CD-3760. Les données pharmacocinétiques tirées des essais F13CD-3760 et F13CD-1725 sont présentées par groupe d'âge dans le tableau 5.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre chez les sujets des différents groupes d'âge dans les essais F13CD-3760 et F13CD-1725

Moyenne géométrique (CV %)	Essai F13CD-3760	Essai F13CD-1725 [†]		
	1-5 ans	6-11 ans	12-17 ans	18 ans ou plus
Patients, n	6	9	6	26
ASC₀₋₂₈, UI·h/mL*	248,6 (13)	251,7 (26)	217,1 (19)	245,2 (22)
C_{max}, UI/mL	0,67 (21)	0,75 (43)	0,67 (15)	0,76 (21)
C_{min}, UI/mL	0,20 (22)	0,20 (25)	0,17 (28)	0,18 (22)
t_{1/2}, jours	15,0 (34)	12,4 (21)	11,9 (32)	11,6 (18)

Le tableau présente la moyenne géométrique (CV %).

* Pour l'essai F13CD-3760, l'ASC₀₋₃₀ est présentée.

[†] Pour l'essai F13CD-1725, les valeurs pharmacocinétiques ont été calculées en se basant sur un nombre plus limité de mesures (trois moments d'évaluation comparativement à six dans l'essai F13CD-3760).

ASC, aire sous la courbe concentration-temps; C_{max}, activité maximale mesurée du FXIII; CV, coefficient de variation; t_{1/2}, demi-vie terminale.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

Des études sur la carcinogénèse, la mutagenèse et l'altération de la fertilité chez des animaux n'ont pas été réalisées.

Toxicité aiguë

Chez le singe cynomolgus, des doses uniques de rFXIII ont été administrées par voie intraveineuse à raison de 0 à 30 mg/kg de rFXIII (~ 0 à 5010 UI/kg, soit 0 à 143 fois la dose clinique recommandée de 35 UI/kg). La relation entre la toxicité du rFXIII et sa dose était prononcée. Les animaux ont toléré l'administration de faibles doses. Aux doses élevées ($\geq 21,9$ mg/kg, soit environ ≥ 3657 UI/kg, 104 fois la dose clinique recommandée de 35 UI/kg), les animaux sont morts ou ont été sacrifiés par souci de non-cruauté. Les animaux atteints ont présenté une coagulopathie oblitérante généralisée (p. ex. congestion intravasculaire, thrombose et nécrose ischémique subséquente) dans de nombreux organes et tissus, compatible avec un diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée. Étaient atteints les surrénales, les reins, les yeux, les poumons, le cœur, le tube digestif, le pancréas, la rate, le foie, le cerveau, l'hypophyse (neurohypophyse) et la moelle osseuse, ce qui montre à quel point la toxicité était généralisée. Les changements macro- et microscopiques observés correspondaient aux changements constatés dans les paramètres hématologiques, biochimiques et de coagulation. Pour de plus amples détails, se reporter au tableau 6.

Tableau 6 : Survol des études sur la toxicité d'une dose unique

N° de l'étude	SBI 1220-175	SBI 1278-175	SBI 1249-175 ¹
Espèce / souche	Singe cynomolgus / <i>Macaca fascicularis</i>	Singe cynomolgus / <i>Macaca fascicularis</i>	Singe cynomolgus / <i>Macaca fascicularis</i>
Voie d'administration	i.v.	i.v.	i.v.
Nombre d'animaux par dose et sexe	1 femelle	1 femelle	1 mâle (21,9 mg/kg), 1 mâle et 1 femelle (22,5 mg/kg)
Dose (mg/kg)	0, 10, 17,5, 20 (Avecia) ³	0, 20, 21,2, 22,5, 25, 30 (Avecia) ³	21,9 et 22,5 (Avecia) ³
Dose (UI/kg) ²	0, 1670, 2923 et 3340	0, 3340, 3540, 3758, 4175 et 5010	3657 et 3758
% de rFXIIIa ^o dans le produit étudié ⁴	0,19	0,33	0,26
Durée	1 jour, 8 jours d'observation	1 jour, 8 jours d'observation	1 jour
Bonnes pratiques de laboratoire	Non	Non	Oui
Constatations notables	Aucune	L'animal ayant reçu 22,5 mg/kg est mort le jour 5; l'animal ayant reçu 30 mg/kg a été sacrifié le jour 1, étant moribond. L'histopathologie a révélé une thrombose généralisée et une nécrose ischémique compatibles avec le diagnostic de coagulation intravasculaire disséminée.	Tous les singes sont morts le jour 1. L'histopathologie a révélé une thrombose généralisée et une nécrose ischémique compatibles avec une coagulation intravasculaire disséminée.

¹ Cette étude a porté sur l'administration de doses uniques et de doses répétées. Les résultats de l'administration de doses uniques sont présentés dans le tableau 6 et ceux de doses répétées, dans le tableau 7.

² Le rFXIII a été administré en mg/kg. Le contenu des doses en UI était inconnu et a été calculé avec la formule approximative suivante : 1 mg = 167 UI.

³ Substance médicamenteuse produite par Avecia.

⁴ rFXIIIa^o signifie rFXIII activé sans protéolyse.

Toxicité de doses répétées

Des études sur la toxicité de doses répétées ont été menées pendant un maximum de 4 semaines chez le rat et de 27 semaines chez le singe cynomolgus.

L'administration de doses répétées de rFXIII allant jusqu'à 5-15 mg/kg/jour chez le rat (24 à 72 fois la dose clinique recommandée de 35 UI/kg) et 3-8 mg/kg/2 semaines chez le singe cynomolgus (14 à 38 fois la dose clinique recommandée de 35 UI/kg) a été généralement bien tolérée. Pour des détails sur l'intervalle d'administration et les constatations notables, se reporter au tableau 7.

Les effets toxiques (thrombose, nécrose ischémique et décès) observés après l'administration de doses uniques ou répétées à des singes cynomolgus ont été attribués à l'effet réticulant du FXIII activé et à la formation de complexes protéiques à poids moléculaire élevé (HMEX) causant l'obstruction de vaisseaux sanguins. L'ischémie et les lésions cellulaires qui en résultent aboutissent à l'activation de la cascade de coagulation et, dans le pire des cas, à une coagulation intravasculaire disséminée mortelle. Les données histologiques, le bilan de pathologie clinique et la corrélation avec la présence de HMEX dans le plasma concordent avec cette suite d'événements. Les effets toxiques observés sont donc considérés comme des effets pharmacologiques exagérés.

Chez les singes morts ou sacrifiés par souci de non-cruauté, les examens de pathologie clinique ont mis en évidence des altérations dans les paramètres de coagulation, d'hématologie et de biochimie qui correspondaient à une coagulopathie oblitérante généralisée (nécrose ischémique) dans divers organes.

Une hyperplasie lymphoïde a été constatée au niveau de la rate pendant l'étude de 4 semaines chez le rat (NN209502) et l'une des études sur la toxicité de doses répétées chez le singe (SBI 1266-175). C'est une réaction immunologique fréquente à l'administration d'une protéine étrangère chez le rat et le singe. Cette réponse d'adaptation réversible à une protéine d'espèce étrangère n'est pas considérée comme indésirable.

Il n'y avait pas de corrélation directe entre l'hyperplasie lymphoïde de la rate et la présence d'anticorps anti-FXIII, mais l'hyperplasie lymphoïde peut aussi refléter la formation d'anticorps dirigés contre des protéines de cellules hôtes de levure ou des impuretés du produit.

Une glomérulopathie ou une néphropathie en foyer était considérée comme normale chez le rat et le singe cynomolgus. Par contre, dans le rapport d'une étude sur le singe, une glomérulopathie a été considérée comme peut-être liée au traitement. On a finalement conclu qu'aucune lésion rénale n'était associée au produit étudié à base de rFXIII. La glomérulopathie considérée comme liée au traitement dans l'étude SBI 1266-175 était similaire à celle observée chez d'autres singes, y compris les singes témoins de l'étude SBI 1394-175. C'est pourquoi la dose de 12,5 mg/kg/2 semaines a été considérée comme la dose sans effet nocif observé (DSENO) d'après l'étude de 4 semaines sur la toxicité de doses répétées chez le singe, plutôt que la dose de 8 mg/kg/2 semaines d'après l'étude SBI 1266-175.

En conclusion, les effets toxiques survenus après l'administration de doses uniques et de doses répétées sont bien compris et sont une réponse pharmacologique prévue à l'administration de doses élevées de rFXIII/rFXIIIa, puisqu'ils concordent avec l'effet réticulant connu du FXIII endogène et du rFXIIIa selon la documentation publiée. Compte tenu du fait que le rFXIII est produit par une espèce étrangère, une réponse immunologique a été constatée chez le rat et le singe cynomolgus. Il s'agissait d'une hyperplasie lymphoïde de la rate ou de l'apparition d'anticorps anti-médicament.

Tableau 7 : Survol des études sur la toxicité de doses répétées

N° de l'étude	NN209517	NN209502	SBI 1249-175	SBI 1394-175	SBI 1266-175	NN205255
Espèce	Rat	Rat	Singe	Singe	Singe	Singe
Voie d'administration	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.
Durée de l'étude	< 1 semaine	4 semaines	< 1 semaine (2 doses)	2 semaines	4 semaines	13 et 27 semaines
Intervalle d'administration	1 jour	1 jour	3 jours (72 heures)	1 jour	2 semaines	2 semaines
Dose (mg/kg)	0, 5 et 15 (NN) ²	0, 1, 5, 15 (NN) ² 1 et 5 (Avecia) ³	0, 12,5 et 17,5 (Avecia) ³	0, 0,3, 3 et 6 (Avecia) ³	0, 5, 8 et 12,5 (Avecia) ³	0, 1, 3 et 10 (Avecia) ³
Dose (UI/kg)	0, 835 et 2505	0, 167, 835 et 2505	0, 2088 et 2923 ¹	0, 50, 501 et 1002 ¹	0, 835, 1336 et 2088 ¹	0, 167, 501 et 1670 ¹
% de rFXIIIa^o dans le produit étudié⁴	< 0,15	< 0,15 (NN) ² 0,16 (Avecia) ³	0,26	1,02	0,26	0,53
N^{bre} d'animaux par groupe selon le sexe	5 M et 5 F (groupe principal), 6 M et 6 F (toxicocinétique)	10 M et 10 F (groupe principal), 5 M et 5 F (rétablissement), 3-6 M et 3-6 F (toxicocinétique)	1-2 M et 0-1 F	3-5 M et 3-5 F	3-5 M et 3-5 F	3-15 M et 3-15 F
DSENO (mg/kg) [UI/kg]¹	15 [2505]	15 [2505] (NN) ² 5 [835] (Avecia) ³	Pas de DSENO	6 [1002]	8 [1336]	3 [501]

N° de l'étude	NN209517	NN209502	SBI 1249-175	SBI 1394-175	SBI 1266-175	NN205255
Constatation notable	Aucune	Une hyperplasie lymphoïde réversible de la rate a été constatée chez des mâles ayant reçu 15 mg/kg de rFXIII (NN) ² ainsi que chez des mâles et des femelles ayant reçu 1 et 5 mg/kg de rFXIII (Avecia).	Tous les singes qui ont reçu du rFXIII sauf un sont morts (ou ont été sacrifiés) après 2 doses de rFXIII administrées à 72 heures d'intervalle (12,5 ou 17,5 mg/kg). La cause du décès était une thrombose généralisée et une nécrose ischémique compatibles avec une coagulation intravasculaire disséminée. Un singe a survécu à l'administration de 2 doses de 12,5 mg/kg à 72 heures d'intervalle.	Aucune	Une légère glomérulopathie chez un singe sur les six ayant reçu 12,5 mg/kg de rFXIII. Une hyperplasie lymphoïde réversible de la rate a été constatée chez des femelles ayant reçu 8 ou 12,5 mg/kg.	Sur les 30 singes, un singe est mort après une seule dose de 10 mg/kg de rFXIII. La cause du décès était une thrombose et une nécrose ischémique.

¹ Le rFXIII a été administré en mg/kg. Le contenu des doses en UI était inconnu et a été calculé avec la formule approximative suivante :
1 mg = 167 UI.

² Substance médicamenteuse produite par Novo Nordisk.

³ Substance médicamenteuse produite par Avecia.

⁴ rFXIIIa^o signifie FXIII activé sans protéolyse.

RÉFÉRENCES

1. Andersen MD, Kjalke M, Bang S *et al.* Coagulation factor XIII variants with altered thrombin activation rates. *Biol Chem.* 2009; 390(12):1279-83.
2. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M *et al.* Recombinant factor XIII: A safe, and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood.* 2012: Publié en ligne le 26 mars 2012.
3. Karimi M, Berezky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35(4):426-38.
4. Lovejoy AE, Reynolds TC, Visich JE *et al.* Safety and pharmacokinetics of recombinant factor XIII-A2 administration in patients with congenital factor XIII deficiency. *Blood.* 2006; 108(1):57-62.
5. Ponce RA, Visich JE, Heffernan JK *et al.* Preclinical safety and pharmacokinetics of recombinant human factor XIII. *Toxicol Pathol.* 2005; 33(4):495-506.
6. Reynolds TC, Butine MD, Visich JE *et al.* Safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of single-dose rFXIII administration to healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(5):922-8.
7. Visich JE, Zuckerman LA, Butine MD, Gunewardena KA *et al.* Safety and pharmacokinetics of recombinant factor XIII in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-dose study. *Thromb Haemost.* Octobre 2005;94(4):802-7.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Tretten[®] catridécacog

Le présent feuillet d'information constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée lorsque la mise en marché de **Tretten**[®] a été approuvée au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements connus sur **Tretten**[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

Tretten[®] est la sous-unité A du facteur de coagulation du sang XIII recombinant. **Tretten**[®] sert à prévenir les saignements chez les patients qui n'ont pas suffisamment de sous-unité A du facteur XIII.

Effets de ce médicament

Tretten[®] remplace la sous-unité A du facteur XIII qui manque et contribue à stabiliser le caillot sanguin en formation.

Situations où l'utilisation est déconseillée

N'utilisez pas **Tretten**[®] si vous êtes allergique (hypersensible) au catridécacog, à n'importe quel autre ingrédient de la formule ou à un composant du récipient.

N'utilisez pas **Tretten**[®] avant d'en avoir parlé à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous planifiez une grossesse ou si vous allaitez.

Ingrédient médicinal

L'ingrédient médicinal est la sous-unité A du facteur XIII recombinant (catridécacog).

Ingrédients non médicinaux

Tretten[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : L-histidine, polysorbate 20, chlorure de sodium et saccharose.

Formes pharmaceutiques

Tretten[®] se présente sous forme de poudre lyophilisée en fioles contenant 2500 UI (ou 15 mg). La poudre est reconstituée (dissoute) avec le solvant (eau stérile) fourni avec **Tretten**[®]. Après la reconstitution, 1 mL de solution contient 833 UI de catridécacog (ce qui correspond à 5 mg/mL).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La solution reconstituée de **Tretten**[®] devrait être injectée immédiatement. Pour savoir comment conserver le produit, voyez « Utilisation appropriée de ce médicament » et « Conservation du produit ».

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser **Tretten**[®] si vous présentez ou avez déjà présenté :

- un risque accru de formation de caillots sanguins (thrombose), car **Tretten**[®] peut augmenter la gravité d'un caillot préexistant.
- une atteinte du foie.
- un saignement spontané inattendu durant un traitement par un produit contenant le facteur XIII. Des anticorps contre **Tretten**[®] pourraient réduire l'efficacité du traitement et entraîner des saignements spontanés inattendus. **Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous commencez à saigner.**

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Veillez le dire à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

N'utilisez pas **Tretten**[®] et le rFVIIa (un autre facteur de coagulation) en même temps.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours **Tretten**[®] exactement comme votre médecin vous l'a demandé. Si vous ne savez pas exactement quoi faire, consultez votre médecin.

Tretten[®] doit être injecté dans une veine. Pour le mode de préparation et d'administration de **Tretten**[®], voyez « Préparation de l'injection » et « Administration de l'injection » à la fin de ce feuillet.

La solution reconstituée de **Tretten**[®] devrait être injectée immédiatement à cause du risque que le médicament devienne contaminé s'il n'est pas conservé correctement. De plus, la quantité de facteur XIII activé que contient le médicament peut augmenter. Or, le facteur XIII activé peut augmenter la gravité d'un caillot sanguin préexistant. Il est donc important que **Tretten**[®] soit conservé conformément aux instructions données plus loin.

Dose habituelle

- Votre dose dépend de votre poids.
- La dose habituelle est de 35 UI par kilogramme de poids corporel.
- Le médicament est injecté une fois par mois.

Surdose

Il y a peu d'information sur le surdosage de **Tretten**[®]. Aucune conséquence médicale n'a été observée dans les cas de surdosage signalés. Si vous avez injecté plus de **Tretten**[®] que vous auriez dû, communiquez immédiatement avec votre médecin.

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

Dose oubliée

Si vous avez oublié de vous injecter une dose de **Tretten**[®], communiquez immédiatement avec votre médecin. Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée.

Arrêt du traitement

Si vous arrêtez d'utiliser **Tretten**[®], vous n'aurez plus de protection contre les saignements. Ne cessez pas d'utiliser **Tretten**[®] avant d'en avoir parlé avec votre médecin. Votre médecin vous expliquera ce qui pourrait arriver si vous cessez votre traitement et discutera des autres choix à votre disposition.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Des effets indésirables sont possibles avec tous les médicaments. Communiquez avec votre médecin le plus tôt possible si vous ne vous sentez pas bien pendant le traitement par **Tretten**[®].

Si vous avez une réaction allergique, consultez immédiatement un médecin. Une réaction allergique peut causer les signes suivants :

- urticaire
- démangeaisons
- enflure
- difficulté à respirer
- tension artérielle basse (peau pâle et froide, battements rapides du cœur)
- étourdissements et transpiration

*La liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous présentez un effet inattendu lors de la prise de **Tretten**[®], veuillez communiquer avec votre médecin.*

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et téléphonez immédiatement à votre médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Mal de tête	✓		
	Douleur là où l'injection est donnée	✓		
	Douleur dans les jambes et les bras	✓		
	Organisme plus sujet aux infections	✓		
Inconnu	Urticaire			✓
	Démangeaisons			✓
	Enflure			✓
	Difficulté à respirer			✓
	Peau pâle et froide, battements rapides du cœur			✓
	Étourdissements et transpiration			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

CONSERVATION DU PRODUIT

- Gardez le produit hors de portée et de vue des enfants.
- N'utilisez pas **Tretten**® après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.
- Conservez-le dans son emballage original pour le protéger de la lumière.
- Conservez-le au réfrigérateur.
- Ne le congelez pas.

Il est recommandé d'utiliser immédiatement le produit reconstitué.

Si le produit reconstitué n'est pas utilisé immédiatement, il devrait être utilisé au maximum 3 heures après la reconstitution et peut être conservé à la température ambiante entre-temps. Tout produit inutilisé qui a été conservé à la température ambiante pendant 3 heures ou plus doit être jeté.

Si le produit reconstitué n'est pas administré immédiatement, il est également possible de le conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C, pendant un maximum de 24 heures. Après cette période, le produit doit être jeté.

Si le produit est dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (dans le cas des patients qui pèsent moins de 24 kg), les recommandations précédentes sur la conservation et la stabilité du produit s'appliquent quand même.

La solution reconstituée de **Tretten**[®] ne doit être ni congelée ni conservée dans une seringue.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous vous posez encore des questions ou si vous désirez de plus amples renseignements, communiquez avec votre médecin.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.novonordisk.ca> ou les obtenir en communiquant avec Novo Nordisk Canada Inc. au 1-800-465-4334.

Ce feuillet d'information a été préparé par Novo Nordisk Canada Inc.







Tretten[®] est une marque déposée de Novo Nordisk Health Care AG, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.





© 2017



Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : juin 2017


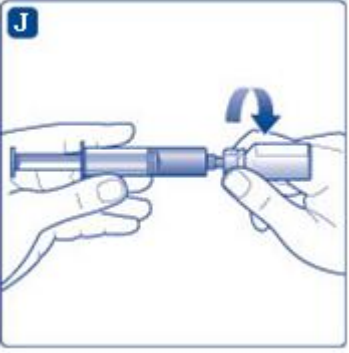

PRÉPARATION DE L'INJECTION

<p>Fiole de solvant</p> <p>Capuchon de plastique blanc Bouchon de caoutchouc</p>  <p>Fiole de poudre</p> <p>Capuchon de plastique orange Bouchon de caoutchouc</p>  <p>Adaptateur</p> <p>Capuchon protecteur Pellicule protectrice</p>  <p>Embout Perforateur</p> 	<p>Pour reconstituer et administrer ce produit, vous aurez besoin des outils suivants : une seringue de 10 mL ou de la taille la mieux adaptée au volume à injecter, des tampons imbibés d'alcool, l'adaptateur fourni et un nécessaire à perfusion (tubulure, aiguille à ailettes).</p> <p>Vérifiez le nom écrit sur l'emballage et la couleur de ce dernier pour vous assurer qu'il contient le bon produit. Vérifiez aussi la date de péremption pour vous assurer que le produit n'est pas périmé.</p> <p>Utilisez seulement le solvant (eau stérile pour injection) fourni avec Tretten® pour reconstituer le produit.</p> <p>Employez toujours une technique aseptique.</p> <p>Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau avant de commencer et essuyez-les avec un linge propre.</p> <p>Réchauffez les fioles de poudre et de solvant jusqu'à la température ambiante, sans dépasser 25 °C. Pour ce faire, vous pouvez tenir les fioles dans vos mains, jusqu'à ce qu'elles soient aussi chaudes que vos mains.</p> <p>Enlevez les capuchons en plastique des deux fioles. Si un capuchon est mal fixé ou absent, n'utilisez pas la fiole en question. Nettoyez les bouchons en caoutchouc des fioles à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laissez-les sécher avant l'utilisation. Ne touchez pas aux bouchons en caoutchouc après les avoir nettoyés.</p>
<p>Étape A</p> 	<p>Le produit est reconstitué à l'aide de l'adaptateur fourni.</p> <p>Enlevez la pellicule protectrice de l'adaptateur sans sortir ce dernier de son capuchon protecteur. Si la pellicule protectrice n'est pas entièrement scellée ou si elle est brisée, n'utilisez pas l'adaptateur. Déposez la fiole de solvant sur une surface plane et rigide, puis fixez l'adaptateur à la fiole de solvant (eau stérile pour injection). Prenez soin de ne pas toucher au perforateur de l'adaptateur.</p>
<p>Étape B</p> 	<p>Une fois l'adaptateur fixé, retirez son capuchon protecteur en comprimant légèrement ce dernier entre le pouce et l'index.</p>

<p>Étape C</p>		<p>Tirez sur le piston de la seringue pour aspirer un volume d'air égal à la quantité de solvant de la fiole (3,2 mL d'eau stérile).</p>
<p>Étape D</p>		<p>Vissez fermement la seringue sur l'adaptateur fixé à la fiole de solvant. Injectez l'air dans la fiole en poussant sur le piston jusqu'à ce que vous sentiez une résistance évidente.</p>
<p>Étape E</p>		<p>Tournez la seringue et la fiole de solvant à l'envers. Tirez sur le piston pour aspirer le solvant dans la seringue.</p>
<p>Étape F</p>		<p>Enlevez la fiole de solvant vide en penchant la seringue et l'adaptateur réunis.</p>

<p>Étape G</p>		<p>Fixez l'adaptateur, auquel la seringue est toujours réunie, à la fiole de poudre. Tenez la seringue légèrement inclinée, de façon que l'étiquette de la fiole soit tournée vers le bas. Appuyez lentement sur le piston pour injecter le solvant dans la fiole de poudre. Assurez-vous que le jet de solvant ne soit pas dirigé directement sur la poudre afin d'éviter la formation de mousse.</p>
<p>Étape H</p>		<p>Faites tourner doucement la fiole jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. N'agitez pas la fiole afin d'éviter la formation de mousse. Vérifiez si la solution de la fiole contient des particules ou si elle a une couleur anormale. Si c'est le cas, ne l'utilisez pas. La solution reconstituée doit être claire et incolore.</p> <p>Si vous avez besoin d'une dose encore plus forte, répétez ces étapes avec une seringue différente jusqu'à ce que vous ayez la dose nécessaire.</p>
<p>Directives additionnelles spéciales pour les patients qui pèsent moins de 24 kg Si la personne recevant l'injection pèse moins de 24 kg, la solution reconstituée de Tretten[®] doit être diluée avec 6,0 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Le cas échéant, votre médecin vous le dira et vous expliquera comment diluer la solution.</p> <p>Vous aurez besoin des outils suivants pour diluer la solution reconstituée de Tretten[®] : une fiole contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, une seringue de 10 mL et des tampons imbibés d'alcool.</p> <p><u>Directives générales pour la dilution</u> : Effectuez la dilution en utilisant une technique aseptique.</p> <p>Aspirez avec soin 6,0 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % dans la seringue de 10 mL. Veillez à aspirer la quantité exacte.</p> <p>Injectez lentement 6,0 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % dans la fiole contenant la solution reconstituée de Tretten[®].</p> <p>Faites tourner doucement la fiole pour mélanger la solution. La solution diluée doit être claire et incolore. Examinez la solution injectable pour détecter une coloration anormale ou la présence de particules. Si vous remarquez l'une ou l'autre, veuillez jeter la solution.</p> <p>Après la dilution, passez à l'étape ADMINISTRATION DE L'INJECTION.</p> <p>Remarques importantes La solution reconstituée de Tretten[®] devrait être utilisée immédiatement. Sinon, le médicament pourrait ne plus être stérile quand il sera administré. De plus, la quantité de facteur activé qui se trouve dans la fiole va augmenter. Or, le produit Tretten[®] activé peut augmenter le risque de formation d'un caillot de sang (thrombose).</p> <p>Si le produit reconstitué n'est pas utilisé immédiatement, il devrait être utilisé au maximum 3 heures après la reconstitution et peut être conservé à la température ambiante entre-temps. Tout produit inutilisé qui a été conservé à la température ambiante pendant 3 heures doit être jeté.</p> <p>Si le produit reconstitué n'est pas administré immédiatement, il est également possible de le conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C, pendant un maximum de 24 heures. Après cette période, le produit doit être jeté.</p>		

ADMINISTRATION DE L'INJECTION

<p>Étape I</p>		<p>Assurez-vous que le piston est poussé jusqu'au fond avant de tourner la seringue à l'envers (il est possible que la pression à l'intérieur de la seringue l'ait fait sortir). Tenez la seringue et la fiole à l'envers, puis tirez sur le piston pour aspirer le volume calculé pour l'injection.</p>
<p>Étape J</p>		<p>Dévissez l'adaptateur et la fiole réunis. Le produit est maintenant prêt à être injecté.</p> <p>Utilisez la technique d'injection qui vous a été enseignée par votre professionnel de la santé.</p>
<p>Étape K</p>		<p>Jetez la seringue, l'adaptateur, le nécessaire à perfusion et les fioles de façon sécuritaire. Tout produit inutilisé et les autres déchets doivent être jetés conformément aux exigences locales.</p>