

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Corifact<sup>®</sup> 250 / Corifact<sup>®</sup> 1250**

Concentré de facteur XIII humain

Poudre et diluant pour solution pour injection

Pour administration intraveineuse

Facteur XIII de coagulation sanguine humain (FXIII)

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

**Date de révision :** Le 18 janvier 2018

**Date d'approbation :** Le 19 janvier 2018

**Numéro de contrôle de la présentation :** 211153

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
ESSAIS CLINIQUES .....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	21
MICROBIOLOGIE.....	21
TOXICOLOGIE .....	21
RÉFÉRENCES .....	22
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>23</b>

# Corifact® 250 / Corifact® 1250

Concentré de facteur XIII humain

## 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
Intraveineuse	Poudre lyophilisée, 250 UI/flacon; 1250 UI/flacon	Albumine humaine, glucose monohydraté et chlorure de sodium. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique <b>Formes posologiques, composition et conditionnement</b>.</i>

### DESCRIPTION

Corifact 250 /Corifact 1250 (concentré de facteur XIII humain), communément nommé Corifact, est un concentré purifié du facteur XIII (FXIII) de la coagulation sanguine. Dérivé de plasma humain, il se présente sous forme de poudre blanche lyophilisée à reconstituer avec de l'Eau stérile pour préparation injectable (incluse dans l'emballage) aux fins d'administration intraveineuse. Corifact est offert dans un flacon pour injection à usage unique, en deux formulations : 250 UI et 1250 UI.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Corifact (concentré de facteur XIII humain) est indiqué pour le traitement prophylactique de routine et la prise en charge périopératoire des hémorragies chirurgicales chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'un déficit congénital en facteur XIII.

#### Gériatrie :

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

#### Pédiatrie :

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

Corifact est contre-indiqué chez les patients ayant des réactions anaphylactiques ou des réactions systémiques graves connues aux produits dérivés du plasma humain ou à l'une des composantes de Corifact.

Pour une liste complète, *veuillez consulter la rubrique Formes posologiques, composition et conditionnement.*

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Corifact (concentré de facteur XIII humain) est produit du plasma humain. Pour les médicaments fabriqués à partir du plasma humain, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclue. Ce risque s'applique aux virus inconnus ou d'apparition récente et autres pathogènes.

Compte tenu de l'efficacité des mesures de dépistage des dons et de la capacité d'inactivation/d'élimination virale du procédé de manufacture, il peut être conclu que toutes les mesures prises pendant la production de Corifact sont efficaces pour ce qui est des virus enveloppés, tels que le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que pour les virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

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

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit lors de chaque administration de Corifact afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit. Toutes les infections soupçonnées par un médecin d'avoir été transmises par ce produit devraient être signalées à CSL Behring (CSLB) en composant le 613-783-1892. Le médecin devrait discuter des risques et des bienfaits de ce produit avec le patient.

### **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité (notamment l'allergie, les éruptions cutanées, le prurit, l'érythème, l'urticaire, l'oppression thoracique, la respiration sifflante et l'hypotension) ont été observées lors de l'emploi de Corifact. En présence de signes et de symptômes de réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité, cesser immédiatement l'administration du médicament et instaurer le traitement approprié.

Chez les patients souffrant d'allergies connues au produit (avec des symptômes tels que l'urticaire généralisée, les éruptions cutanées, chute de la tension artérielle et la dyspnée), des antihistaminiques et des corticostéroïdes peuvent être administrés de façon prophylactique.

### **Cardiovasculaire**

Des complications thromboemboliques ont été signalées au cours de la surveillance suivant la commercialisation de Corifact (*voir la rubrique Effets indésirables du médicament*

*déterminés au cours de la surveillance suivant la commercialisation*). Il faut surveiller l'état des patients qui présentent des facteurs de risque connus de manifestations thromboemboliques et envisager la réalisation d'une évaluation de la viscosité sanguine avant le traitement des patients à risque d'hyperviscosité.

### **Endocrinien et métabolique**

Corifact contient de 124,4 à 195,4 mg (5,41 à 8,50 mmol) de sodium par dose (40 UI/poids corporel de 70 kg en moyenne), si la dose recommandée (2800 UI = 44,7mL) est utilisée.. Cette quantité doit être prise en considération chez les patients suivant un régime alimentaire dont l'apport en sodium est contrôlé.

### **Immunitaire**

La formation d'anticorps dirigés contre le facteur XIII a été décelée chez des patients traités par Corifact. Il importe donc de surveiller l'apparition possible d'anticorps anti-facteur XIII. La présence d'anticorps peut se manifester par une réponse inadéquate au traitement. Si le niveau d'activité plasmatique du facteur XIII attendu n'est pas atteint ou si une hémorragie perthérapeutique se produit au cours de la prophylaxie, il faut procéder à un dosage des anticorps anti-facteur XIII. La présence d'anticorps anti-facteur XIII a été signalée chez 1 patient au cours des études cliniques (*voir la rubrique Effets indésirables*). D'autres cas, chez des patients atteints d'un déficit congénital en facteur XIII, ont également été signalés au cours de la surveillance suivant la commercialisation.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

Des données limitées sur l'utilisation de Corifact lors de la grossesse n'ont démontrées aucun effet négatif au cours de la gestation ou lors des étapes développementales péri- et post-natales. Corifact ne doit être administré chez la femme enceinte qu'après une évaluation minutieuse des bienfaits et des risques.

L'emploi de Corifact n'a pas été étudié durant le travail et l'accouchement. Son innocuité et son efficacité durant le travail et l'accouchement n'ont donc pas été établies.

### **Femmes qui allaitent**

On ignore si Corifact est excrété dans le lait maternel. Cependant, vue sa grosseur moléculaire, il est peu probable qu'il soit excrété dans le lait. Aussi, son caractère protéique rend peu probable l'absorption de molécules intactes par le bébé. Par conséquent, l'utilisation de Corifact peut être considérée pendant l'allaitement, si nécessaire.

### **Pédiatrie (< 16 ans)**

Sur les 188 sujets ayant participé aux études cliniques sur Corifact, 108 étaient âgés de moins de 16 ans au moment de leur admission (âge : < 1 mois, n = 2; 1 mois à < 2 ans, n = 16; 2 à 11 ans, n = 60; 12 à < 16 ans, n = 30). Au cours de l'étude sur la pharmacocinétique (***voir la rubrique Pharmacocinétique***), 5 des 14 participants étaient âgés de 2 à < 16 ans. Chez les sujets de moins de 16 ans, la demi-vie du médicament était plus courte ( $5,7 \pm 1,00$  jours) et la clairance, plus rapide ( $0,29 \pm 0,12$  mL/h/kg) que chez les adultes (demi-vie :  $7,1 \pm 2,74$  jours, clairance :  $0,22 \pm 0,07$  mL/h/kg). Aucune différence apparente n'a été constatée quant au profil d'innocuité entre les enfants et les adultes.

### **Gériatrie**

L'efficacité et l'innocuité de Corifact n'ont pas été déterminées chez les personnes âgées en raison d'un nombre insuffisant de sujets.

## **Surveillance et tests de laboratoire**

- La surveillance du taux minimal d'activité du facteur XIII est recommandée durant le traitement par Corifact (***voir la rubrique Posologie et administration***).
- En présence d'hémorragie perthérapeutique ou si le taux maximal d'activité plasmatique du facteur XIII attendu n'est pas atteint, il faut effectuer les analyses nécessaires pour déceler la présence d'anticorps anti-facteur XIII (***voir la rubrique Mode d'action et pharmacologie clinique***).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Les effets indésirables les plus fréquents ayant été signalés au cours de 12 essais cliniques chez plus d'un sujet (fréquence > 1 %) ayant reçu un traitement par Corifact sont les suivants : inflammation des articulations, hypersensibilité, éruption cutanée, prurit, érythème, hématomes, arthralgie, céphalées, élévation du taux de thrombine-antithrombine et élévation du taux sanguin de lactodéshydrogénase. Les effets indésirables sont des effets non souhaités pouvant être raisonnablement associés à l'administration de Corifact.

Les effets indésirables les plus graves étaient l'hypersensibilité, l'ischémie aiguë et la présence d'anticorps neutralisants dirigés contre le facteur XIII.

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les événements indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

Douze études cliniques ont été menées auprès de 188 sujets distincts, 108 d'entre eux étant âgés de moins de 16 ans (voir la **rubrique Populations particulières**). Ces 188 sujets ont reçu un total d'environ 4314 perfusions de Corifact.

Les effets indésirables les plus fréquents ayant été signalés au cours d'essais cliniques chez plus de six sujets (fréquence > 3%) étaient les suivants : syndrome pseudo-grippal, diarrhée, contusions, ecchymoses, lésions articulaires, infections des voies respiratoires supérieures, symptômes du rhume, pharyngite, otite moyenne, douleur aux extrémités, arthralgie, céphalées, congestion des voies respiratoires supérieures, toux, vomissements, fièvre, hématomes, acné et éruptions cutanées. Les effets indésirables (EI) sont définis comme étant des effets non souhaités découlant du traitement et survenant après le début de la première perfusion de Corifact.

### **Étude pivot sur la pharmacocinétique**

Au cours d'une étude prospective ouverte et multicentrique de 12 semaines réalisée afin d'évaluer la pharmacocinétique et l'innocuité de Corifact chez 7 sujets féminins et 7 sujets masculins âgés de 5 à 42 ans (3 enfants, 2 adolescents, 9 adultes), aucun décès, aucune manifestation menaçant la vie et aucun effet indésirable ayant mené à l'abandon du traitement ou au retrait de l'étude n'ont été signalés. Aucun épisode hémorragique n'a été signalé en cours d'étude.

### **Étude sur l'efficacité et l'innocuité**

Une étude prospective, ouverte et multicentrique de 12 mois visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Corifact a été réalisée chez 25 sujets masculins et 16 sujets féminins âgés de moins de 1 an à 42 ans (2 nourrissons, 8 enfants, 8 adolescents et 23 adultes). Aucun décès, aucune manifestation menaçant la vie et aucun effet indésirable ayant mené à l'abandon du traitement ou au retrait de l'étude n'ont été signalés. Quatre sujets ont reçu le facteur XIII en contexte périopératoire, et aucun effet indésirable lié au traitement n'a été signalé. Un autre sujet, qui a reçu du plasma avant et après une chirurgie, a présenté une réaction d'hypersensibilité.

### **Étude sur l'innocuité à admission ouverte**

Lors d'une étude ouverte, multicentrique et à admission ouverte visant à évaluer l'innocuité de Corifact chez 35 sujets masculins et 26 sujets féminins âgés de 0 à 55 ans (4 nourrissons, 15 enfants, 10 adolescents et 32 adultes [de 16 à < 65 ans]), aucun décès, aucune manifestation menaçant la vie et aucun effet indésirable ayant mené à l'abandon du traitement ou au retrait de l'étude n'a été signalé.

### **Étude proposée par les chercheurs**

Au cours de l'étude clinique de 9 ans proposée par le(s) chercheur(s), 16 sujets ont reçu un traitement périopératoire par le facteur XIII. Aucun effet indésirable grave lié au facteur XIII n'a été signalé par le(s) chercheur(s).

### **Immunogénicité**

Un cas d'apparition d'anticorps neutralisant contre le facteur XIII a été signalé au cours de l'étude clinique menée après la commercialisation de Corifact. Le patient avait reçu Corifact comme traitement prophylactique pendant 10 ans. Les médicaments concomitants comprenaient un interféron contre l'infection par le virus de l'hépatite C. Le patient présentait des ecchymoses, et son taux de facteur XIII dosé après la perfusion était plus faible que celui qui était escompté. Pendant plusieurs semaines, les taux de récupération du facteur XIII ont diminué, ainsi la dose et la fréquence des traitements ont été augmentées. Des anticorps neutralisants contre le facteur XIII ont été décelés, le traitement par l'interféron a été interrompu, et le sujet a subi une plasmaphérèse. Au bout d'un mois, les anticorps neutralisants n'étaient plus détectables, les taux de récupération du facteur XIII se sont améliorés et le schéma prophylactique antérieur a été réinstauré.

## **Résultats d'analyse hématologique et de biochimie clinique anormaux**

Aucune anomalie significative des analyses cliniques de laboratoire n'a été observée.

## **Effets indésirables du médicament déterminés au cours de la surveillance suivant la commercialisation**

Les effets indésirables ayant été déclarés spontanément au cours de la surveillance suivant la commercialisation de Corifact, depuis 1993, sont présentés au **Tableau 01**; ils y sont classés en fonction des systèmes (classes d'organes). Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1 / 10$ ); fréquent ( $\geq 1 / 100$  à  $< 1 / 10$ ); peu fréquent ( $\geq 1 / 1000$  à  $< 1 / 100$ ); rare ( $\geq 1 / 10.000$  à  $< 1 / 1.000$ ); très rare ( $< 1 / 10.000$ ). La liste n'inclut pas les effets indésirables déjà signalés au cours des études cliniques sur Corifact *[voir la rubrique Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques]*.

**Tableau 01 : Effets indésirables déterminés au cours de la surveillance suivant la commercialisation**

<b>Classification de MedDRA en fonction des systèmes (classes d'organes)</b>	<b>Terme privilégié/symptôme de MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>
Troubles du système immunitaire	Réaction allergique/anaphylactique (y compris : réactions cutanées, changement de la tension artérielle, nausées, dyspnée, fièvre et frissons)	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Rare
Infections et infestations	Transmission d'un agent infectieux par les médicaments* fabriqués à partir de plasma humain <i>[voir la rubrique Mises en garde et précautions]</i>	Inconnue

\* La causalité de Corifact n'a pu être établie dans les rapports de cas de transmission virale.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée et aucune interaction pertinente n'est connue.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

Le schéma posologique de Corifact (concentré de facteur XIII humain) doit être personnalisé en fonction du poids corporel, des résultats aux épreuves de laboratoire et de l'état clinique du patient.

Chez les enfants et les adolescents, la posologie et le mode d'administration sont basés sur le poids corporel et sont donc généralement soumis aux mêmes directives que chez les adultes.

### Posologie recommandée et modification posologique pour la prophylaxie de routine

- 40 unités internationales (unités)\* par kilogramme de poids corporel.
- Le taux d'injection ne doit pas dépasser 4 mL par minute.
- La posologie doit être établie en tenant compte du taux minimal d'activité du facteur XIII le plus récent; avec une administration tous les 28 jours (4 semaines) afin de maintenir un taux minimal d'activité du facteur XIII d'environ 5 % à 20 %<sup>1</sup>.
- Les ajustements posologiques recommandés, de  $\pm 5$  unités/kg, doivent être fondés sur les taux minimaux d'activité du facteur XIII, présentés au **Tableau 02**, et l'état clinique du patient [*voir la rubrique Pharmacocinétique*]. Les ajustements posologiques doivent être fondés sur un dosage spécifique des taux de facteur XIII. Un exemple d'ajustement posologique fondé sur l'utilisation du test Berichrom<sup>®</sup> d'évaluation de l'activité du facteur XIII est présenté au **Tableau 02** ci-dessous.

**Tableau 02 : Ajustement posologique à l'aide du test Berichrom<sup>®</sup>  
d'évaluation de l'activité du facteur XIII**

Taux minimal d'activité du facteur XIII (%)	Modification de la posologie
Un taux minimal < 5 %	Augmentation de 5 unités/kg
Taux minimal de 5 % à 20 %	Aucune modification
Deux taux minimaux > 20 %	Diminution de 5 unités/kg
Un taux minimal > 25 %	Diminution de 5 unités/kg

---

\* L'activité exprimée en unités est déterminée au moyen du test d'évaluation de l'activité Berichrom<sup>®</sup> et comparée à l'étalon international actuel relatif au facteur XIII de coagulation, plasma. Ainsi, dans le cas présent, 1 unité équivaut à 1 unité internationale.

## **Dose recommandée et réglage de la posologie pour le traitement prophylactique administré avant une intervention chirurgicale**

Après la dernière dose de Corifact administré à titre de prophylaxie de routine, si une intervention chirurgicale est prévue :

- de 21 à 28 jours plus tard – Administrer la dose prophylactique complète du patient immédiatement avant l'intervention chirurgicale; la dose prophylactique suivante devrait être administrée 28 jours plus tard.
- de 8 à 21 jours plus tard – Une dose partielle ou totale additionnelle peut être administrée avant l'intervention chirurgicale. La dose doit être déterminée en fonction du taux d'activité du facteur XIII chez le patient et de son état clinique, et ajustée en fonction de la demi-vie de Corifact [*voir la rubrique Pharmacocinétique*].
- dans les 7 jours suivant l'administration de la dernière dose – L'administration d'une dose additionnelle n'est pas nécessairement requise.

Le réglage de la posologie peut différer de ces recommandations et doit être personnalisé en fonction du taux d'activité du facteur XIII et de l'état clinique du patient. La surveillance étroite de tous les patients est de mise pendant et après l'intervention chirurgicale. Par conséquent, il est recommandé de surveiller l'augmentation du taux d'activité du facteur XIII à l'aide d'analyses. Dans le cas d'une chirurgie majeure et d'une hémorragie grave, l'objectif est d'obtenir des valeurs qui rapprochent le plus possible des valeurs normales (personnes en bonne santé: 70% - 140%)<sup>2</sup>.

### **Dose manquée**

Un calendrier régulier d'administration de Corifact tous les 28 jours doit être suivi. Si un traitement prévu est oublié, un autre traitement devrait être administré aussitôt que possible. Le calendrier régulier d'administration de Corifact tous les 28 jours doit par la suite être réinstauré.

### **Administration**

Corifact (concentré de facteur XIII humain) doit être reconstitué selon les directives énoncées ci-dessous. La solution reconstituée doit être administrée selon une méthode aseptique par injection intraveineuse lente, à un taux maximal de 4 mL par minute. Corifact ne doit être mélangé à aucun autre produit médicinal. Il doit être administré selon une méthode aseptique au moyen d'une tubulure de perfusion séparée.

### **Préparation et reconstitution**

- Utiliser une méthode aseptique lors de la préparation et de la reconstitution.
- Ne pas utiliser Corifact après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte.
- Faire une inspection visuelle de la solution reconstituée. Il faut s'assurer que la solution est incolore ou jaunâtre, légèrement opalescente et exempte de particules visibles.

Les instructions ci-dessous sont fournies pour guider de façon générale la préparation et la reconstitution de Corifact.

Reconstituer Corifact à la température ambiante comme suit :

1. Laisser les flacons de Corifact et de diluant atteindre la température ambiante.	
2. Placer sur une surface plane les flacons de Corifact et de diluant, ainsi que le dispositif de transfert Mix2Vial <sup>®</sup> .	
3. Retirer les capuchons des flacons de Corifact et de diluant et nettoyer la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'une solution antiseptique. Laisser sécher avant d'ouvrir l'emballage du dispositif de transfert Mix2Vial <sup>®</sup> .	
4. Ouvrir l'emballage du dispositif de transfert Mix2Vial <sup>®</sup> en enlevant l'opercule (couvercle) (Fig. 1). Afin de préserver la stérilité, laisser le dispositif de transfert Mix2Vial <sup>®</sup> dans son emballage transparent.	 <p>Fig. 1</p>
5. Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Sans enlever l'emballage transparent, prendre le dispositif de transfert Mix2Vial <sup>®</sup> et enfoncer fermement le perforateur en plastique situé sur la partie bleue du Mix2Vial <sup>®</sup> au milieu du bouchon de caoutchouc du flacon de diluant (Fig. 2).	 <p>Fig. 2</p>
6. Tout en tenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l'emballage transparent dans lequel se trouve le dispositif de transfert Mix2Vial <sup>®</sup> . S'assurer de ne retirer que l'emballage transparent et non le dispositif de transfert Mix2Vial <sup>®</sup> (Fig. 3).	 <p>Fig. 3</p>
7. Placer le flacon de Corifact sur une surface plane et le tenir fermement. Retourner le flacon de diluant sur lequel le dispositif de transfert est fixé et enfoncer fermement le perforateur en plastique de l'adaptateur transparent dans le bouchon de caoutchouc du flacon de Corifact (Fig. 4). Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon de Corifact.	 <p>Fig. 4</p>
8. En gardant le flacon de Corifact fixé au dispositif de transfert Mix2Vial <sup>®</sup> , faire tourner doucement le flacon de Corifact afin de s'assurer que le produit est complètement dissous (Fig. 5). Ne pas secouer le flacon.	 <p>Fig. 5</p>
9. À l'aide d'une main, tenir l'extrémité transparente du dispositif de transfert Mix2Vial <sup>®</sup> et de l'autre main, tenir l'extrémité bleue de Mix2Vial <sup>®</sup> . Dévisser les deux parties du dispositif de transfert dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (Fig. 6).	 <p>Fig. 6</p>

<p>10. Aspirer de l'air dans une seringue stérile vide. En gardant le flacon de Corifact à la verticale, visser la seringue au dispositif Mix2Vial<sup>®</sup>. Appuyer sur le piston de la seringue afin d'injecter l'air dans le flacon de Corifact. Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, inverser le flacon de Corifact et aspirer la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Fig. 7).</p>	 <p>Fig. 7</p>
<p>11. Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir fermement le corps de la seringue (le piston vers le bas) et séparer la seringue du dispositif de transfert Mix2Vial<sup>®</sup> en la dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (Fig. 8). Connecter la seringue au nécessaire de perfusion ou à toute autre trousse d'administration appropriée.</p>	 <p>Fig. 8</p>
<p>12. Si le patient doit recevoir plus d'un flacon de produit, les contenus de plusieurs flacons peuvent être mélangés en une seule seringue. Utiliser un dispositif de transfert Mix2Vial<sup>®</sup> distinct pour chaque flacon de Corifact.</p>	
<p>13. Corifact est destiné à un usage unique seulement. Il ne contient aucun agent de conservation. Le produit doit être utilisé dans les 3 heures suivant sa reconstitution. Ne pas réfrigérer ni congeler la solution reconstituée. Jeter tout produit partiellement utilisé.</p>	

## **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec votre centre anti-poison régional.

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

### **Mécanisme d'action**

Corifact (concentré de facteur XIII humain) est une glycoprotéine plasmatique endogène formée de 2 sous-unités A et de 2 sous-unités B. Le facteur XIII circule dans le sang et il est présent dans les plaquettes, les monocytes et les macrophages. Le facteur XIII se présente sous 2 formes, soit celle d'une protéine plasmatique hétérotétramérique ( $A_2B_2$ ) dont le poids moléculaire est d'environ 320 kilodaltons (kDa) ou sous une forme cellulaire homodimérique ( $A_2$ ). Le facteur XIII est une proenzyme dont l'activation se fait en présence d'ions calcium par le clivage de la sous-unité A par la thrombine; il en résulte alors le facteur XIII activé (XIIIa). À l'intérieur de la cellule, on ne trouve que la forme homodimérique des sous-unités A. Les sous-unités B présentes dans le plasma n'exercent aucune activité enzymatique et agissent à titre de transporteurs des sous-unités A. Elles stabilisent la structure des sous-unités A et les protègent contre la protéolyse.

Le facteur XIIIa favorise la réticulation de la fibrine durant la coagulation et est essentiel à la protection physiologique du caillot contre la fibrinolyse. Le facteur XIIIa est une transglutaminase qui catalyse la réticulation des chaînes  $\alpha$  et  $\gamma$  de la fibrine pour stabiliser cette dernière, ce qui rend le caillot de fibrine plus élastique et plus résistant à la fibrinolyse<sup>3,4</sup>. Le facteur XIIIa lie également l' $\alpha_2$ -antiplasmine à la chaîne  $\alpha$  de la fibrine, ce qui résulte en une protection de la dégradation du caillot de fibrine. La fibrine réticulée est l'aboutissement de la cascade de coagulation et confère au bouchon hémostatique une résistance aux stress mécaniques<sup>4</sup>.

### **Pharmacodynamique**

Au cours des études cliniques, l'administration intraveineuse de Corifact a démontré une augmentation des taux plasmatiques de facteur XIII sur une période d'environ 28 jours.

Dans l'étude sur la pharmacocinétique, après l'administration de la 3<sup>e</sup> dose de facteur XIII de 40 unités/kg (état d'équilibre), l'augmentation maximale moyenne des niveaux d'activité du facteur XIII s'établissait à 83 %, variant dans une gamme de 48 à 114 % de plus que les valeurs initiales.

### **Pharmacocinétique**

Une étude prospective, ouverte et multicentrique de 12 semaines a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique et l'innocuité de Corifact chez 7 sujets féminins et 7 sujets masculins qui présentaient un déficit congénital en facteur XIII; les participants étaient âgés de 5 à 42 ans (3 enfants, 2 adolescents, 9 adultes). Un homme d'âge adulte n'a pas complété l'étude sur la pharmacocinétique.

Chaque sujet a reçu 40 unités/kg de Corifact par voie intraveineuse tous les 28 jours, pour un total de 3 doses administrées à une vitesse d'environ 250 unités par minute. Pour les 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> doses, des prélèvements sanguins ont été effectués avant l'administration, puis 30 et 60 minutes après le commencement de la perfusion, pour évaluer l'activité du facteur XIII. Après la perfusion de la 3<sup>e</sup> dose de Corifact (état d'équilibre), des échantillons sanguins ont été prélevés à intervalles réguliers jusqu'au 28<sup>e</sup> jour afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques. Les paramètres pharmacocinétiques fondés sur l'activité initiale corrigée du facteur XIII sont présentés au **Tableau 03**.

**Tableau 03 : Paramètres pharmacocinétiques (n = 13) – Valeurs initiales corrigées**

Paramètres	Moyenne ± é.-t.
ASC <sub>éc, 0-inf</sub> (unités•h/mL)	184,0 ± 65,78
C <sub>éc, max</sub> (unités/mL)*	0,9 ± 0,20
C <sub>éc, min</sub> (unités/mL)*	0,05 ± 0,05
T <sub>max</sub> (h)	1,7 ± 1,44
Demi-vie [jours]	6,6 ± 2,29
CL [mL/h/kg]	0,25 ± 0,09
V <sub>éc</sub> (mL/kg)	51,1 ± 12,61
TRM [jours]	10,0 ± 3,45

ASC<sub>éc, 0-inf</sub> : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de 0 h à l'infini, à l'état d'équilibre

\*Une activité de 100 % correspond à 1 unité/mL.

C<sub>éc, max</sub> : concentration maximale à l'état d'équilibre

C<sub>éc, min</sub> : concentration minimale à l'état d'équilibre

T<sub>max</sub> : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

CL : clairance

V<sub>éc</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre

TRM : temps de résidence moyen

é.-t. : écart-type

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Lorsqu'il est réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C), Corifact (concentré de facteur XIII humain) est stable jusqu'à la date de péremption qui est imprimée sur son emballage et sur l'étiquette du flacon (jusqu'à 36 mois). Conserver Corifact dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Administrer Corifact sans tarder après la reconstitution. Ce produit ne contient aucun agent de conservation et doit être utilisé dans les 3 heures suivant sa reconstitution. Ne pas réfrigérer ni congeler la solution reconstituée.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Corifact (concentré de facteur XIII humain) est un concentré de facteur XIII (facteur de coagulation XIII) purifié et lyophilisé pour administration intraveineuse.

Corifact est offert en 2 formulations : Corifact 250 et Corifact 1250. Corifact se présente sous forme de poudre lyophilisée dans un flacon à usage unique accompagné d'un volume suffisant d'Eau stérile pour préparation injectable nécessaire à sa reconstitution (*voir le Tableau 04*). L'emballage renferme également un dispositif de transfert à filtre sans aiguille Mix2Vial<sup>®</sup> pour la reconstitution et à l'extraction du produit.

**Tableau 04 : Présentation de Corifact**

<b>Présentation de Corifact</b>	<b>Eau stérile pour préparation injectable (pour la reconstitution)</b>
Corifact 250	Un flacon de 4 mL
Corifact 1250	Un flacon de 20 mL

Chaque flacon de Corifact 250 contient de 200 à 320 UI de facteur XIII, de 28 à 44 mg d'albumine humaine, de 24 à 64 mg de protéines totales, de 16 à 24 mg de glucose et de 28 à 44 mg de chlorure de sodium. De l'hydroxyde de sodium peut avoir été utilisé pour l'ajustement du pH.

Chaque flacon de Corifact 1250 contient de 1000 à 1600 UI de facteur XIII, de 120 à 200 mg d'albumine humaine, de 140 à 220 mg de protéines totales, de 80 à 120 mg de glucose monohydraté et de 140 à 220 mg de chlorure de sodium. De l'hydroxyde de sodium peut avoir été utilisé pour l'ajustement du pH.

Les composants utilisés pour le conditionnement de Corifact ne contiennent pas de latex.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Dénomination commune : concentré de facteur XIII humain

Dénomination chimique : n.a.

Formule moléculaire et masse moléculaire : 320 kDa

Formule développée : Le facteur XIII est la forme zymogène du facteur XIIIa glutaminyl-peptide gamma-glutamyltransférase (fibrinogène, transglutaminase plasmatique, facteur de stabilisation de la fibrine, E.C. 2.3.2.13). Le facteur XIII dérivé du plasma est un hétérotétramère de 320 kDa (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>), produit de deux gènes distincts codant pour les chaînes A et B. La chaîne A, qui se compose de 730 acides aminés (83 kDa), se dimérise et forme une molécule globulaire non glycosylée. On trouve également le facteur XIII à l'intérieur des cellules, dans les monocytes/macrophages, les plaquettes/mégacaryocytes<sup>5</sup>. Toutes les molécules du facteur XIII-A<sub>2</sub> du plasma existent sous forme hétérotétramérique et forment un complexe avec le facteur XIII-B<sub>2</sub>. La chaîne A du facteur XIII comprend 9 groupes sulfhydryl libres, incluant le site actif Cys314<sup>6</sup>. Elle comprend également un peptide d'activation, une triade catalytique, un site de liaison du calcium et des domaines de liaison à la fibrine et de reconnaissance du substrat. Les chaînes B sont sécrétées par les hépatocytes et forment rapidement un complexe avec les sous-unités A<sub>2</sub>, quoiqu'elles circulent également sous forme homodimérique dans le plasma. La concentration du complexe plasmatique du facteur XIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> est de 14 à 28 mg/L de plasma, selon des données obtenues par dosage ELISA<sup>7</sup>.

Le facteur XIII est l'un des zymogènes qui s'activent durant la cascade de la coagulation et il est la seule enzyme dans ce système qui ne soit pas une sérine protéase. La conversion du facteur XIII plasmatique (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) en facteur XIIIa activé (A<sub>2</sub>'), une transamidase, est obtenue par l'hydrolyse de la liaison peptidique Arg36-Gly37 à l'extrémité NH<sub>2</sub> de la sous-unité-A par la thrombine. L'activité du facteur XIII ne se déploie complètement qu'après la dissociation (dépendante du Ca<sup>2+</sup> et de la fibrine/du fibrinogène) du dimère de la sous-unité B et du dimère A<sub>2</sub>'.

**Propriétés physicochimiques :** Corifact est offert sous forme de poudre pour solution qui est soluble dans l'eau.

**Caractéristiques du produit :** Corifact est un concentré de facteur XIII (facteur XIII de coagulation) lyophilisé ayant subi un traitement thermique et est fait à partir d'un regroupement de plasma humain provenant de plusieurs donneurs.

Chaque flacon de Corifact renferme les ingrédients suivants :

Ingrédient	Corifact 250	Corifact 1250
Protéines totales	28-44 mg	140-220 mg
Ingrédient actif		
Facteur XIII	200-320 UI	1000-1600 UI
Excipients :		
Albumine humaine (Ph. Eur., USP)	24-40 mg	120-200 mg
Glucose monohydraté (Ph. Eur., USP)	16-24 mg	80-120 mg
Chlorure de sodium (Ph. Eur., USP)	28-44 mg	140-220 mg
Hydroxyde de sodium (Ph. Eur.)	Faible quantité	Faible quantité
Diluant fourni		
Eau stérile pour préparation injectable (Ph. Eur.)	4 mL	20 mL

### Inactivation des virus

Tout le plasma utilisé dans la fabrication de Corifact est obtenu auprès de donneurs américains et est testé en utilisant des analyses sérologiques pour la détection de l'antigène de surface de l'hépatite B, des anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et de type 2 (VIH-1/2) et le virus de l'hépatite C (VHC). Le plasma est analysé à l'aide du test d'amplification des acides nucléiques (TAN) afin d'y déceler le VHC, le VIH-1, le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite B (VHB) et s'est révélé non réactif (résultat négatif au dépistage). Le TAN est également utilisé pour dépister le parvovirus B19 humain. Seul le plasma qui a réussi le test de dépistage viral est utilisé dans la fabrication de Corifact, et le taux seuil de parvovirus B19 dans le plasma regroupé pour le fractionnement ne doit pas dépasser  $10^4$  unités internationales d'ADN de parvovirus B19 par mL.

Corifact est fabriqué à partir de plasma dépourvu de cryoprécipité purifié par les étapes suivantes :

- précipitation/adsorption;
- chromatographie à échange d'ions;
- traitement thermique (+ 60 °C pendant 10 heures dans une solution aqueuse);
- filtration virale par 2 filtres de 20 nm disposés en série.

Ces quatre étapes de fabrication ont été validées de façon indépendante lors d'une série d'expériences *in vitro* portant sur leur capacité à inactiver ou à éliminer à la fois les virus avec et sans enveloppe. Elles permettent d'assurer que le processus de fabrication du concentré de facteur XIII humain offre des marges de sécurité élevées quant aux répercussions possibles des agents adventices tels que les microorganismes, les prions et les virus.

## ESSAIS CLINIQUES

### **Étude pivot sur la pharmacocinétique**

Une étude prospective, ouverte et multicentrique de 12 semaines a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique et l'innocuité de Corifact chez 7 sujets féminins et 7 sujets masculins qui présentaient un déficit congénital en facteur XIII; les participants étaient âgés de 5 à 42 ans (3 enfants, 2 adolescents, 9 adultes).

L'étude sur la pharmacocinétique visait à évaluer l'administration de 3 doses de 40 unités/kg tous les 28 jours chez chacun des sujets [voir la rubrique *Pharmacocinétique*]. Des prélèvements sanguins ont été effectués avant et après la perfusion des 2 premières doses afin de déterminer l'activité du facteur XIII, puis une analyse complète de la pharmacocinétique a été réalisée après l'administration de la 3<sup>e</sup> dose (état d'équilibre). Les taux d'activité du facteur XIII ont été établis au moyen du test d'évaluation de l'activité Berichrom<sup>®</sup>.

Les résultats relatifs à la pharmacocinétique et à l'innocuité obtenus au cours de cette étude suggèrent qu'une administration du concentré de facteur XIII humain à raison de 40 U/kg tous les 28 jours est un schéma thérapeutique approprié pour la prophylaxie de routine et à long terme chez les sujets atteints d'un déficit congénital en facteur XIII.

### **Étude sur l'efficacité et l'innocuité**

Le bienfait clinique de Corifact a été étudié au cours d'une étude sur l'efficacité et l'innocuité du médicament menée après sa commercialisation auprès de 41 sujets atteints d'un déficit congénital en facteur XIII qui l'ont reçu à titre de traitement prophylactique de routine (40 U/kg tous les 28 jours pendant 52 semaines). La densité d'incidence jusqu'à la 52<sup>e</sup> semaine des épisodes hémorragiques spontanés demandant un traitement a été évaluée afin de montrer la corrélation entre les taux minimaux d'activité du facteur XIII et l'efficacité clinique. Le traitement était défini comme l'administration d'un produit renfermant du facteur XIII dans le but de traiter l'épisode hémorragique. Aucun sujet traité par un produit renfermant du facteur XIII n'a présenté d'épisode hémorragique spontané. Les 5 sujets qui ont présenté un épisode hémorragique spontané (2 cas de saignement de nez, 2 cas d'hémorragie rectale et 1 cas d'hématurie associée à une infection des voies urinaires et à la présence d'une sonde urinaire à domicile) avaient des facteurs de prédisposition autre qu'une déficience en FXIII.

Ce résultat a démontré que le taux annualisé d'épisodes hémorragiques spontanés nécessitant un traitement par sujet s'est amélioré par rapport au taux annualisé d'hémorragie présumé ayant été évalué au cours de l'étude, qui s'établissait à 2,5 épisodes (intervalle : 0 à 4) par sujet par année et était fondé sur des données historiques obtenues dans une population de patients atteints d'un déficit congénital en facteur XIII recevant un traitement sur demande contre l'hémorragie aiguë<sup>8</sup>.

Au cours des 52 semaines de l'étude, 8 épisodes hémorragiques secondaires à un traumatisme et 1 autre associé à une chirurgie ont été signalés. Parmi les 8 épisodes secondaires à des traumatismes, 6 n'ont nécessité aucun traitement par un produit renfermant du facteur XIII, et

2 ont été traités avec succès par un produit renfermant du facteur XIII (1 épisode a été traité au moyen de Corifact et l'autre, de plasma).

L'administration prophylactique de concentré de facteur XIII humain tous les 28 jours chez des sujets atteints d'un déficit congénital en facteur XIII a permis d'obtenir un taux d'activité moyen du facteur XIII se situant entre 5 % et 20 %. L'activité du facteur XIII a été maintenue à  $\geq 5$  % chez  $\geq 97$  % des sujets et à  $\geq 10$  % chez  $\geq 85$  % des sujets. Sur les 533 doses administrées chez 41 sujets, un réglage de la dose a été nécessaire à seulement 8 occasions, ce qui appuie le fait que 40 U/kg administrée tous les 28 jours est la dose appropriée chez la majorité des patients.

Cinq sujets ont subi une intervention chirurgicale; celle-ci était prévue chez 4 sujets et a été pratiquée d'urgence chez 1 sujet. Sur les 4 interventions chirurgicales prévues, 3 sujets ont reçu Corifact avant la chirurgie (de 0 à 7 jours avant) et aucune hémorragie n'est survenue après l'intervention. Un des sujets ayant reçu Corifact 7 jours avant la chirurgie a présenté une hémorragie après l'extraction de 4 dents de sagesse. L'hémorragie a été traitée avec succès 4 heures après la chirurgie buccale au moyen d'une dose additionnelle de Corifact (50 % de la dose habituelle du patient). Le sujet qui a dû subir une intervention chirurgicale d'urgence a été prétraité avec succès au moyen de plasma.

Cette étude a permis de confirmer le bienfait clinique de Corifact en démontrant une corrélation entre les taux minimaux d'activité du facteur XIII et l'efficacité clinique. Le bienfait clinique a également été démontré par la comparaison de l'incidence des hémorragies chez les sujets atteints d'un déficit congénital en facteur XIII traités par Corifact et avec celle observée chez les sujets non traités.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Veillez consulter la rubrique *Mode d'action et pharmacologie clinique*.

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## **TOXICOLOGIE**

Les études de toxicité ont été conçues pour appuyer l'administration par voie intraveineuse du concentré de facteur XIII humain et ont été réalisées chez la souris, le rat et le lapin.

Les études de toxicité d'une dose unique ont été menées chez la souris et le rat avec des doses pouvant atteindre 3550 et 1420 unités, respectivement. De plus, au cours d'une étude visant à évaluer la toxicité de doses répétées chez le rat, le concentré de facteur XIII a été administré pendant une période pouvant atteindre 2 semaines à des doses quotidiennes de 35, de 100 et de 350 unités/kg de poids corporel. Une étude limitée sur la toxicocinétique dont le protocole ne se conformait pas aux bonnes pratiques de laboratoire a été incluse à cette dernière étude; et a confirmé la présence d'une exposition systémique pouvant atteindre 100 U/kg de poids corporel qui est dépendante de la dose et que le facteur XIII s'accumule à une dose de 350 unités/kg de poids corporel. Ni l'administration d'une dose unique ni celle de doses répétées du concentré de facteur XIII n'ont entraîné de résultat défavorable pertinent.

Une étude sur la tolérance locale effectuée chez les lapins n'a montré aucune modification clinique ou histopathologique au site d'injection suite à une administration par voie intraveineuse, intra-artérielle ou para-veineuse de Corifact.

Un test de thrombogénicité a été réalisé chez le lapin à des doses allant jusqu'à 350 unités par kg. Corifact n'a montré aucun potentiel thrombogène aux doses testées.

Comme le facteur XIII est un composant physiologique du plasma humain, aucune étude visant à évaluer sa génotoxicité, son pouvoir cancérogène ou sa toxicité sur la reproduction ou le développement n'a été menée.

## RÉFÉRENCES

1. Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2008; 14:1190-1200.
2. Karl Fickenscher, Angela Aab, and Werner Stuber. A Photometric Assay for Blood Coagulation Factor XIII. *Thrombosis and Haemostasis* 1991; 65 (5) 535-540.
3. Lauer P, Metzner HJ, Zettlmeissl G, Li M, *et al.* Targeted Inactivation of the Mouse Locus Encoding Coagulation Factor XIII-A: Hemostatic Abnormalities in Mutant Mice and Characterization of the Coagulation Deficit. *Thromb Haemost.* 2002;88:967-74.
4. Dardik R, Loscalzo J, Inbal A. Factor XIII (FXIII) and Angiogenesis. *J Thromb Haemost.* 2006;4:19-25.
5. Nagy, JA *et al.*, *Thromb.Haemostas.*, 248 : 1395 (1973).
6. Lopaciuk S, Lovette KM, McDonagh J, Chuang HY, McDonagh. Subcellular distribution of fibrinogen and factor XIII in human blood platelets. *Thromb Res.* 1976 Apr; 8(4):453-65.
7. Murdock PJ, Owens DL, Chitolie A, Hutton RA, Lee CA. Development and evaluation of ELISAs for factor XIII<sub>A</sub> and XIII<sub>B</sub> subunits in plasma. *Thromb Res.* 1992 Jul 1; 67(1):73-9.
8. Lusher J, Pipe SW, Alexander S, Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. *Haemophilia.* 2009; 1-6.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Corifact® 250 / Corifact® 1250 Concentré de facteur XIII humain

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

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

Corifact 250 / Corifact 1250 (concentré de facteur XIII humain), couramment appelé Corifact, est un médicament injectable utilisé pour la prophylaxie de routine et la prise en charge périopératoire des hémorragies chirurgicales chez les adultes et les enfants atteints d'un déficit congénital en facteur XIII.

#### Les effets de ce médicament :

Corifact est un concentré de facteur XIII de coagulation fait à partir de plasma humain, et joue un rôle important dans l'hémostase (arrêt des saignements).

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

Vous devez éviter d'utiliser Corifact si vous avez déjà présenté des réactions d'hypersensibilité, notamment des réactions anaphylactiques ou réactions systémiques graves à des produits dérivés du plasma ou à tout ingrédient de Corifact.

#### L'ingrédient médicamenteux est :

Corifact est un concentré du facteur de coagulation XIII (voir la rubrique **Les effets de ce médicament**).

#### Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Les ingrédients non médicamenteux importants qui composent Corifact sont les suivants : albumine humaine, glucose monohydraté et chlorure de sodium.

*Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicamenteux, consultez la partie I de la Monographie du produit.*

#### Les formes posologiques sont :

Corifact se présente sous forme de poudre lyophilisée dans un flacon à usage unique accompagné d'un volume suffisant d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant) nécessaire à sa reconstitution. Le produit est offert en deux formulations :

**250 UI :** La trousse contient un flacon renfermant 250 UI de facteur XIII lyophilisé, un flacon de diluant (4 mL) et un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial®.

**1250 UI :** La trousse contient un flacon renfermant 1250 UI de facteur XIII lyophilisé, un flacon de diluant (20 mL) et un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial®.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Faites part à votre médecin de toutes les maladies dont vous êtes atteint et des situations suivantes, notamment :

- Grossesse ou grossesse prévue : On ignore si Corifact peut nuire au fœtus. L'innocuité et l'efficacité de Corifact pendant le travail et l'accouchement n'ont pas été établies.
- Allaitement : On ignore si Corifact passe dans le lait maternel.
- Réactions allergiques graves ou toute autre réaction à des produits destinés à traiter votre maladie ou si vous avez déjà présenté des réactions allergiques à ce médicament, à ses ingrédients ou aux composants de son contenant.

Votre médecin soupèsera soigneusement les avantages de Corifact et le risque de survenue de complications possibles.

Puisque Corifact est fabriqué à partir de plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et autres agents pathogènes.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

À ce jour, on n'a constaté aucune interaction pertinente.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Corifact est administré dans votre veine (injection intraveineuse). Avant d'être perfusé, Corifact est dissous dans de l'Eau stérile pour préparation injectable (diluant), fournie dans l'emballage.

#### Dose habituelle :

Votre médecin vous prescrira la dose que vous devez recevoir.

#### Surdosage :

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Suivez un calendrier régulier d'administration de Corifact tous les 28 jours. Si vous oubliez un traitement par Corifact prévu, veiller à ce qu'une autre dose soit administrée aussitôt que possible.

**Administration :** Corifact doit être reconstitué selon les directives énoncées ci-dessous. La solution reconstituée doit être administrée selon une méthode aseptique par injection intraveineuse lente, à un taux maximal de 4 mL par minute. Corifact ne doit être mélangé à aucun autre produit médicamenteux. Il doit être administré selon une méthode aseptique au moyen d'une tubulure de perfusion séparée.

Préparation et reconstitution

- Utiliser une méthode aseptique lors de la préparation et de la reconstitution de Corifact.
- Ne pas utiliser Corifact après la date de péremption inscrite sur l'étiquette du flacon et sur la boîte.
- Faire une inspection visuelle de la solution reconstituée. Il faut s'assurer que la solution est incolore ou jaunâtre, légèrement opalescente et exempte de particules visibles.

Les instructions ci-dessous sont fournies pour guider de façon générale la préparation et la reconstitution de Corifact.

**Reconstituer Corifact à la température ambiante comme suit :**

1. Laisser les flacons de Corifact et de diluant atteindre la température ambiante.
2. Placer sur une surface plane les flacons de Corifact et de diluant, ainsi que le dispositif de transfert Mix2Vial®.
3. Retirer les capuchons des flacons de Corifact et de diluant et nettoyer la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'une solution antiseptique. Laisser sécher avant d'ouvrir l'emballage du dispositif de transfert Mix2Vial®.
4. Ouvrir l'emballage du dispositif de transfert Mix2Vial® en enlevant le couvercle (Fig. 1). Afin de préserver la stérilité, laisser le dispositif de transfert Mix2Vial® dans son emballage transparent.



Fig. 1

5. Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Sans enlever l'emballage transparent, prendre le dispositif de transfert Mix2Vial® et enfoncer fermement le perforateur en plastique situé sur la partie bleue du Mix2Vial® au milieu du bouchon de caoutchouc du flacon de diluant (Fig. 2).



Fig. 2

6. Tout en tenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l'emballage transparent dans lequel se trouve le dispositif de transfert Mix2Vial®. S'assurer de ne retirer que l'emballage transparent et non le dispositif de transfert Mix2Vial® (Fig. 3).



Fig. 3

7. Placer le flacon de Corifact sur une surface plane et le tenir fermement. Retourner le flacon de diluant sur lequel le dispositif de transfert Mix2Vial® est fixé et enfoncer fermement le perforateur en plastique de l'adaptateur transparent dans le centre du bouchon de caoutchouc du flacon de Corifact (Fig. 4). Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon de Corifact.



Fig. 4

8. En gardant le flacon de Corifact fixé au dispositif de transfert Mix2Vial®, faire tourner doucement le flacon de Corifact afin de s'assurer que le produit est complètement dissous (Fig. 5). Ne pas secouer le flacon.

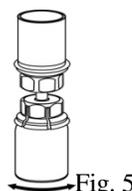


Fig. 5

9. À l'aide d'une main, tenir l'extrémité transparente du dispositif de transfert Mix2Vial® et de l'autre main, tenir l'extrémité bleue de Mix2Vial®. Dévisser les deux parties du dispositif de transfert dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (Fig. 6).



Fig. 6

10. Aspirer de l'air dans une seringue stérile vide. En gardant le flacon de Corifact à la verticale, visser la seringue au dispositif Mix2Vial<sup>®</sup>. Appuyer sur le piston de la seringue afin d'injecter l'air dans le flacon de Corifact. Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, inverser le flacon de Corifact et aspirer la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Fig. 7).



Fig. 7

11. Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir fermement le corps de la seringue (le piston vers le bas) et séparer la seringue du dispositif de transfert Mix2Vial<sup>®</sup> en la dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (Fig. 8). Connecter la seringue à un nécessaire de perfusion ou à toute autre trousse d'administration appropriée.



Fig. 8

12. S'il faut administrer le contenu de plusieurs flacons, les contenus de plusieurs flacons peuvent être mélangés en une seule seringue. Utiliser un dispositif de transfert Mix2Vial<sup>®</sup> distinct pour chaque flacon de Corifact.

13. Corifact est destiné à un usage unique seulement. Il ne contient aucun agent de conservation. Le produit doit être utilisé dans les 3 heures suivant sa reconstitution. Ne pas réfrigérer ni congeler la solution reconstituée. Jeter tout produit partiellement utilisé.

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Lorsqu'il est réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C), Corifact (concentré de facteur XIII humain) est stable jusqu'à la date de péremption qui est imprimée sur son emballage et sur l'étiquette du flacon (jusqu'à 36 mois). Conserver Corifact dans sa boîte d'origine jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

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

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

Avertissez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants après avoir utilisé Corifact :

- essoufflement
- éruption cutanée
- prurit (démangeaisons)
- érythème (rougeur de la peau)
- évanouissement/étourdissements
- douleur dans la poitrine
- signes évocateurs de la présence d'un caillot sanguin, notamment douleur, enflure, chaleur, rougeur ou bosse sur les jambes ou les bras.

D'autres effets secondaires peuvent inclure :

- frissons/élévation de la température corporelle
- arthralgie (douleur aux articulations)
- maux de tête
- hausse des enzymes hépatiques
- hémorragie spontanée et douleur entraînée par la formation d'anticorps contre Corifact.

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

### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

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

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

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

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

\* Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, Inc. tout courriel portant

sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse  
électronique suivante :  
*[adversereporting@cslbehring.com](mailto:adversereporting@cslbehring.com)*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la Monographie du produit  
complète, rédigés pour les professionnels de la santé, à  
l'adresse suivante :  
<http://www.cslbehring.ca>

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

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

**Date d'approbation :** Le 19 janvier 2018