

Monographie de produit
Avec renseignements destinés aux patient·e·s

Corifact® 250 / Corifact® 1250

Concentré de facteur XIII humain

Facteur XIII de coagulation sanguine humain (FXIII)

Poudre et diluant pour solution pour injection

Pour administration intraveineuse

Ph. Eur. / USP

B02BD07

CSL Behring Canada, Inc.
55 rue Metcalfe, bureau 350
Ottawa, Ontario
K1P 6L5
www.cslbehring.ca

Date d'approbation :
2025-08-15

Numéro de contrôle : 296968

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de la plus récente autorisation	
--	--

Table des matières

Certaines sections (tel qu'indiqué dans la section 2.1 de la ligne directrice des monographies de produit) ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières.....	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1 Indications.....	5
1.1 Pédiatrie.....	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 Contre-indications.....	5
4 Posologie et administration	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée	8
5 Surdose	8
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	9
7 Mises en garde et précautions	10
Généralités.....	10
Appareil cardiovasculaire	10
Sensibilité et résistance	10
Surveillance et examens de laboratoire	10
Système endocrinien et métabolisme.....	11
Système immunitaire	11
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Grossesse.....	11
7.1.2 Allaitement	11

7.1.3	Enfants et adolescents	11
7.1.4	Personnes âgées	11
8	Effets indésirables	12
8.1	Aperçu des effets indésirables	12
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	12
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	13
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	13
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	13
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	13
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	13
9	Interactions médicamenteuses	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement	14
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	14
10	Pharmacologie clinique	14
10.1	Mode d'action	14
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique	15
10.4	Immunogénicité	16
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	16
12	Particularités de manipulation du produit	16
Partie 2 : Renseignements scientifiques		17
13	Renseignements pharmaceutiques	17
14	Études cliniques.....	19
14.1	Études cliniques par indication	19
	Prophylaxie de routine et traitement prophylactique administré avant une intervention chirurgicale	19
15	Microbiologie	20

16 Toxicologie non clinique20
Renseignements destinés aux patient·e·s.....22

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

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.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (<16 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Corifact dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (7.1.3 Enfants et adolescents).

1.2 Gériatrie

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 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 [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 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.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Prophylaxie de routine

- 40 unités internationales (unités)¹ 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 %².

¹ L'activité exprimée en unités est déterminée au moyen du test d'évaluation de l'activité Berichrom® 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.

² Karl Fickenscher, Angela Aab, and Werner Stuber. A photometric assay for blood coagulation factor XIII. *Thrombosis and Haemostasis* 1991; 65 (5) 535-540.

- Les ajustements posologiques recommandés, de ± 5 unités/kg, doivent être fondés sur les taux minimaux d'activité du facteur XIII, présentés au [Tableau 1](#), et l'état clinique du patient (voir la rubrique [10.3 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® d'évaluation de l'activité du facteur XIII est présenté au [Tableau 1](#) ci-dessous.

Tableau 1 – Ajustement posologique à l'aide du test Berichrom® 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 unité/kg
Un taux minimal > 25%	Diminution de 5 unité/kg

Traitement prophylactique administrer avant une intervention chirurgicale

Après la dernière dose de Corifact administrée 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 [10.3 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%)³







4.3 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.

³ Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. Haemophilia 2008 Nov;14(6):1190-1200.

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 l'opercule (couvercle) (Fig. 1). Afin de préserver la stérilité, laisser le dispositif de transfert Mix2Vial® 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® 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).	 <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®. S'assurer de ne retirer que l'emballage transparent et non le dispositif de transfert Mix2Vial® (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®, 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® 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).	 <p>Fig. 6</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®. 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>Fig. 7</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® 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>Fig. 8</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® 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.	

4.4 Administration

Corifact (concentré de facteur XIII humain) doit être reconstitué selon les directives énoncées ci-dessus ([voir 4.3 Reconstitution](#)). 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. Des précautions doivent être prises pour éviter que du sang ne pénètre dans la seringue remplie de produit, car il y a un risque que le sang coagule à l'intérieur de la seringue et que des caillots de fibrine soient ainsi administrés au patient.

4.5 Dose oubliée

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.

5 Surdose

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour aider à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée, 250 UI/flacon; 1250 UI/flacon	Glucose monohydraté, albumine humaine et chlorure de sodium

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 ([Tableau 3](#)). L'emballage renferme également un dispositif de transfert à filtre sans aiguille Mix2Vial® pour la reconstitution et l'extraction du produit.

Tableau 3 – Présentation de Corifact

Présentation de Corifact	Eau stérile pour préparation injectable (pour la reconstitution)
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.

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.

7 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 1-866-773-7721. Le médecin devrait discuter des risques et des bienfaits de ce produit avec le patient.

Appareil cardiovasculaire

Des complications thromboemboliques ont été signalées au cours de la surveillance suivant la commercialisation de Corifact (voir [8.5 Effets indésirables observés après 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.

Sensibilité et résistance

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.

Surveillance et examens de laboratoire

La surveillance du taux minimal d'activité du facteur XIII est recommandée durant le traitement par Corifact (voir [4 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 [10 Pharmacologie clinique](#)).

Système endocrinien et métabolisme

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.

Système 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 [8 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants et adolescents

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 [10.3 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.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Douze études cliniques ont été menées auprès de 188 sujets distincts, 108 d'entre eux étant âgés de moins de 16 ans (voir [7.1 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).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Pour les données pédiatriques, veuillez consulter [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sans objet

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Sans objet

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

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

8.5 Effets indésirables observés après 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 4](#); 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 [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Tableau 4 – Effets indésirables déterminés au cours de la surveillance suivant la commercialisation

Classification de MedDRA en fonction de systèmes (classes d'organes)	Terme privilégié/symptôme de MedDRA	Fréquence
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 (7 Mises en garde et précautions)	Inconnue

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

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Corifact ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux, diluants ou solvants, à l'exception des produits mentionnés dans la section [4.3 Reconstitution](#). Il doit être administré selon une méthode aseptique au moyen d'une tubulure de perfusion séparée.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction de Corifact avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode 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 (A₂B₂) dont le poids moléculaire est d'environ 320 kilodaltons (kDa) ou sous une forme cellulaire homodimérique (A₂). 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 α et γ de la fibrine pour stabiliser cette dernière, ce qui rend le caillot de fibrine plus élastique et plus résistant à la fibrinolyse^{4,5}. Le facteur XIIIa lie également l' α 2-antiplasmin à la chaîne α 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 mécaniques⁴.

10.2 Pharmacodynamie

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^e 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.

10.3 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^{ère} et 2^e 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^e dose de Corifact (état d'équilibre), des échantillons sanguins ont été prélevés à intervalles réguliers jusqu'au 28^e jour afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques. Les paramètres pharmacocinétiques fondés sur l'activité initiale corrigée du facteur XIII sont présentés au [Tableau 5](#).

Tableau 5 - Paramètres pharmacocinétiques (n = 13) – Valeurs initiales corrigées

Paramètres	Moyenne \pm é.-t.
ASC _{éé} , 0-inf (unités•h/mL)	184,0 \pm 65,78
C _{éé} , max (unités/mL)*	0,9 \pm 0,20
C _{éé} , min (unités/mL)*	0,05 \pm 0,05
T _{max} (h)	1,7 \pm 1,44
Demi-vie (jours)	6,6 \pm 2,29

⁴ Lauer P, Metzner HJ, Zettlmeissl G, Li M, Smith AG, Lathe R, Dickneite G. 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 Dec;88(6):967-74.

⁵ Dardik R, Loscalzo J, Inbal A. Factor XIII (FXIII) and angiogenesis. *J Thromb Haemost*. 2006 Jan;4(1):19-25.

Paramètres	Moyenne ± é.-t.
CL (mL/h/kg)	0,25 ± 0,09
V _{éé} (mL/kg)	51,1 ± 12,61
TRM (jours)	10,0 ± 3,45

ASC_{éé}, 0-inf : 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_{éé}, max : concentration maximale à l'état d'équilibre

C_{éé}, min : concentration minimale à l'état d'équilibre

T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

CL : clairance

V_{éé} : volume de distribution à l'état d'équilibre

TRM : temps de résidence moyen

é.-t. : écart-type

10.4 Immunogénicité

Toutes les protéines thérapeutiques sont potentiellement immunogènes.

La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse. De plus, l'incidence observée de positivité des anticorps (notamment les anticorps neutralisants) dans un essai peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthode d'essai, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou à d'autres produits peut être trompeuse.

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.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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.

12 Particularités de manipulation du produit

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.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : concentré de facteur XIII humain

Nom chimique : s.o.

Formule moléculaire et masse moléculaire : 320 kDa

Structure: Le facteur XIII est la forme zymogène du facteur XIIIa glutaminyl-peptide gamma-glutamyltransférase (fibrinoglycane, 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 (A2B2), 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/mégacaryocytes⁶. Toutes les molécules du facteur XIII-A2 du plasma existent sous forme hétérotétramérique et forment un complexe avec le facteur XIII-B2. La chaîne A du facteur XIII comprend 9 groupes sulfhydryl libres, incluant le site actif Cys314⁷. 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 A2, quoiqu'elles circulent également sous forme homodimérique dans le plasma. La concentration du complexe plasmatique du facteur XIII-A2B2 est de 14 à 28 mg/L de plasma, selon des données obtenues par dosage ELISA⁸.

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 (A2B2) en facteur XIIIa activé (A2'), une transamidase, est obtenue par l'hydrolyse de la liaison peptidique Arg36-Gly37 à l'extrémité NH2 de la sous-unité-A par la thrombine. L'activité du facteur XIII ne se déploie complètement qu'après la dissociation (dépendante du Ca²⁺ et de la fibrine/du fibrinogène) du dimère de la sous-unité B et du dimère A2'.

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

Norme pharmaceutique : Ph.Eur. / USP

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 :

⁶ Nagy, JA et al., Thromb.Haemostas., 248: 1395 (1973)

⁷ 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.

⁸ Murdock PJ, Owens DL, Chitolie A, Hutton RA, Lee CA. Development and evaluation of ELISAs for factor XIIIa and XIIIb subunits in plasma. Thromb Res. 1992 Jul 1;67(1):73-9.

Ingrédient	Corifact 250	Corifact 1250
Protéines totales	28-44 mg	140-220 mg
Ingrédient actif:		
Facteur XIII	200-320 IU	1000-1600 IU
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
Hydroxide de sodium (Ph. Eur.)	Faible quantité	Faible quantité
Diluant fourni:		
Eau stérile pour préparation injectable (Ph. Eur.)	4 mL	20 mL

Inactivation virale

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 104 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.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Prophylaxie de routine et traitement prophylactique administré avant une intervention chirurgicale

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 [10.3](#) 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 3e dose (état d'équilibre). Les taux d'activité du facteur XIII ont été établis au moyen du test d'évaluation de l'activité Berichrom®.

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 52e 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 spontanées 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.

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 ≥ 5 % chez ≥ 97 % des sujets et à ≥ 10 % chez ≥ 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.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

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.

Toxicologie générale

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.

Génotoxicité

Comme le facteur XIII est un composant physiologique de plasma humain, aucune étude visant à évaluer sa génotoxicité n'a été menée.

Cancérogénicité

Comme le facteur XIII est un composant physiologique de plasma humain, aucune étude visant à évaluer son pouvoir cancérogène n'a été menée.

Toxicité pour la reproduction et le développement

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

Toxicologie particulière

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.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Corifact® 250 / Corifact® 1250

Concentré de facteur XIII humain

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Corifact**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Corifact**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert Corifact :

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.

Comment fonctionne Corifact :

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 ingrédients de Corifact sont :

Ingrédients médicinaux : concentré du facteur de coagulation XIII

Ingrédients non médicinaux : albumine humaine, glucose monohydraté et chlorure de sodium

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consultez 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

Corifact se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

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®.

N'utilisez pas Corifact dans les cas suivants :

- 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.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Corifact, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, 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.

Autres mises en garde :

- 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.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**Les produits suivants pourraient interagir avec Corifact :**

- À ce jour, on n'a constaté aucune interaction pertinente.
- Corifact ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux, diluants ou solvants, à l'exception des produits mentionnés dans la section « Comment utiliser Corifact ».

Comment utiliser Corifact :

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.






Administration:

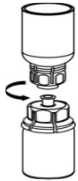


Corifact doit être reconstitué selon les directives énoncées ci-dessous. La solution reconstituée doit être administrée selon une méthode aseptique par injection intraveineuse lente, à un taux maximal de 4 mL par minute. Corifact ne doit être mélangé à aucun autre produit médicinal. Il doit être administré selon une méthode aseptique au moyen d'une tubulure de perfusion séparée. Des précautions doivent être prises pour éviter que du sang ne pénètre dans la seringue remplie de produit.

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.

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 l'opercule (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 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.	 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).	 <p>Fig. 6</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®. 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>Fig. 7</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® 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>Fig. 8</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® 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.	

Dose habituelle :

Votre médecin vous prescrira la dose que vous devez recevoir.

Surdose :

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Corifact, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), 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.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de Corifact :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Corifact.

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.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Nous vous recommandons de faire parvenir en copie confirmée à CSL Behring Canada, Inc. tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante:

AdverseReporting@CSLBehring.com

Conservation :

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.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur Corifact :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant (www.cslbehring.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-773-7721.

Le présent feuillet été rédigé par CSL Behring Canada, Inc.

Date d'approbation: 2025-08-15