

tretten®

Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant)

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar TRETTE® de manera segura y eficaz. Consulte la ficha técnica completa de TRETTE®.

TRETTE®, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant) para uso intravenoso. Polvo liofilizado para solución para inyección
Aprobación inicial en EE. UU.: 2013

INDICACIONES Y USO

TRETTE®, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant), está indicado para el tratamiento profiláctico rutinario de hemorragias en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII. (1)

TRETTE® no debe usarse en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad B del factor XIII. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solamente para uso intravenoso.

Dosis:

- 35 unidades internacionales por kilogramo de peso corporal una vez al mes para alcanzar un objetivo de nivel mínimo de actividad del FXIII del 10 % o superior usando un ensayo validado. (2.1)
- Considere realizar un ajuste de la dosis si no se logra una cobertura suficiente con la dosis de 35 UI/kg. (2.1)
- Una vez reconstituido, TRETTE® puede diluirse con cloruro de sodio al 0,9 % para facilitar la medición de volúmenes pequeños. (2.2)

Velocidad: No se deben superar los 1-2 ml por minuto. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Polvo liofilizado en un vial monodosis con un contenido de 2000 - 3125 UI de subunidad A del factor de coagulación XIII Recombinant.

- Después de la reconstitución con 3.2 ml de agua estéril para inyección, cada vial contiene 667-1042 UI/ml de subunidad A del factor de coagulación XIII Recombinant.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Interrumpa la administración si se producen reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. (5.1)
- Vigile a los pacientes para detectar una trombosis. (5.2)
- Si la actividad del FXIII no logra alcanzar los niveles previstos o se observa una disminución del efecto terapéutico, analice si hay presencia de anticuerpos neutralizantes. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes comunicadas en los ensayos clínicos ($\geq 1\%$) fueron dolor de cabeza, dolor en las extremidades, dolor en el lugar de inyección y aumento del dímero D. (6)

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Novo Nordisk Inc. en el 1-844-873-8836 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en el 1-800-FDA-1088 o por internet en www.fda.gov/medwatch

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No administre TRETTE® con factor VIIa Recombinant. (7)

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE y la documentación sobre el producto para el paciente autorizada por la FDA.

Revisado: 06/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis
- 2.2 Reconstitución
- 2.3 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Riesgo de tromboembolia
- 5.3 Inhibidores

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA**1 INDICACIONES Y USO**

TRETEN®, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant), está indicado para el tratamiento profiláctico rutinario de hemorragias en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII.

TRETEN® no debe usarse en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad B del factor XIII.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solamente para uso intravenoso.

2.1 Dosis

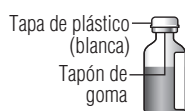
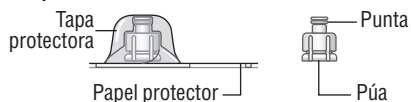
El tratamiento deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hemorrágicos poco comunes.

La dosis para la profilaxis rutinaria de hemorragias en pacientes con una deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII es de 35 unidades internacionales (UI) por kilogramo de peso corporal una vez al mes para alcanzar un objetivo de nivel mínimo de actividad del FXIII del 10 % o superior usando un ensayo validado.

Considere realizar un ajuste de la dosis si no se logra una cobertura suficiente con la dosis recomendada de 35 UI/kg. Se realizó un estudio farmacocinético en la población con deficiencia congénita de FXIII en el que se evaluaron cinco cohortes de dosis (2, 7, 24, 60 y 89 UI/kg) con extracción de muestras de sangre a las 0.5, 1, 4, 8, 24, 48 y 72 horas, y 7, 14 y 28 días. Las muestras se sometieron a análisis para medir la actividad del FXIII mediante un ensayo cromogénico y los niveles del tetrámero A₂B₂ del FXIII mediante un ELISA, así como la presencia de otros analitos. Se determinó que los niveles del tetrámero del FXIII eran proporcionales a la actividad observada del FXIII hasta el punto de reemplazo del 100 % de la actividad normal del FXIII, pero que no había un aumento de los niveles del tetrámero del FXIII a mayores niveles de actividad del FXIII. Una dosis de 35 UI/kg es suficiente para reemplazar el 100 % de la actividad del FXIII en esta población, y es posible que dosis mayores no aumenten los niveles del factor XIII tetramérico.

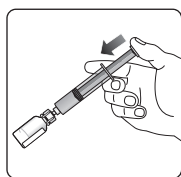
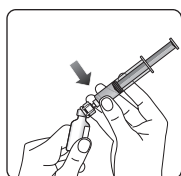
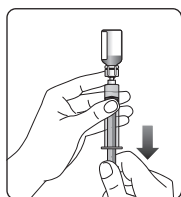
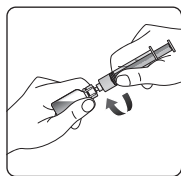
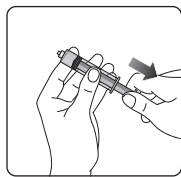
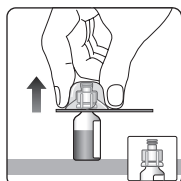
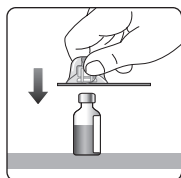
2.2 Reconstitución

Reconstituya solamente con agua estéril para inyección (suministrada con TRETEN®). Para reconstituir el producto, se puede usar el adaptador del vial que viene incluido o una aguja.

Vial de agua**Vial de polvo****Adaptador del vial**

Reconstituya mediante los siguientes procedimientos:

- Utilice una técnica aséptica.
- Lávese las manos antes de empezar.
- TRETEN® (polvo blanco liofilizado) y el agua estéril para inyección (diluyente) deben alcanzar la temperatura ambiente, pero sin superar los 25 °C (77 °F).
- Quite las tapas de plástico de los dos viales.
- Limpie los tapones de goma de los viales con hisopos embebidos en alcohol y deje que se sequen antes del uso.
- Quite el papel protector del adaptador del vial, pero no desenrosque la tapa protectora. Conecte el adaptador del vial al vial de diluyente sin retirar el adaptador del vial de la tapa protectora. Una vez conectados, retire la tapa protectora del adaptador del vial apretando ligeramente la tapa entre el pulgar y el índice como se muestra en la figura que sigue.



- Tire hacia atrás del émbolo de la jeringa estéril hasta que ingrese un volumen de 3.2 ml de aire en la jeringa.

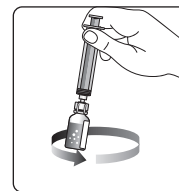
- Enrosque la jeringa en el adaptador del vial que se encuentra en el vial de diluyente.

- Inyecte el aire de la jeringa en el vial de diluyente hasta sentir resistencia. Luego sostenga la jeringa con el vial de diluyente boca abajo y retire 3.2 ml de agua hacia el interior de la jeringa.

- Incline la jeringa con el adaptador del vial acoplado para desprender el vial de diluyente vacío.

- Acople la jeringa con el adaptador de vial al vial de polvo. Sostenga la jeringa ligeramente inclinada con el vial mirando hacia abajo. Empuje lentamente el émbolo para inyectar toda el agua (3.2 ml) en el vial de polvo. **No inyecte el diluyente directamente en el polvo de TRETEN® para evitar que se forme espuma.**

Haga movimientos circulares suaves con el vial hasta que todo el material se haya disuelto. **No agite el vial.** TRETEN® reconstituido es una solución transparente e incolora. Utilice TRETEN® reconstituido inmediatamente. De lo contrario, puede guardar la solución refrigerada o a una temperatura ambiente que no supere los 25 °C (77 °F) por un máximo de tres horas. El producto debe desecharse después de tres horas.

**NOTA:**

- Para dosis mayores que requieran varios viales de TRETEN®, reconstituya cada vial adicional aplicando el mismo procedimiento, pero usando otra jeringa por separado.
- Para dosis menores que requieran menos que el volumen total de un vial, TRETEN® reconstituido se puede diluir con cloruro de sodio al 0.9 % para facilitar la medición de volúmenes pequeños. Deseche el producto que sobre.
- En caso de administración en el domicilio, el proveedor de atención médica o el farmacéutico debe comunicar tales cambios al paciente o su familia.

2.3 Administración

- Inspeccione visualmente TRETEN® reconstituido antes de la administración para ver si presenta partículas o cambios de color. No lo use si contiene partículas o ha cambiado de color.
- La velocidad de administración no debe superar los 1-2 ml por minuto.
- No administre el producto con otras soluciones para infusión.
- No lo administre por goteo.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

TRETEN®, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant) está disponible como polvo blanco liofilizado en un vial monodosis que contiene nominalmente 2500 UI por vial (2000 – 3125 UI) de la subunidad A del factor de coagulación XIII Recombinant. La cantidad real de TRETEN® en UI se indica en cada caja y vial.

Después de la reconstitución con el agua estéril para inyección suministrada, cada vial contiene 667-1042 UI/ml de subunidad A del factor XIII de coagulación Recombinant.

4 CONTRAINDICACIONES

TRETEN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes [consulte Descripción (11)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Reacciones de hipersensibilidad**

TRETEN® puede causar reacciones alérgicas. Si aparecen signos o síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad (como urticaria, erupción cutánea, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión) interrumpa de inmediato el uso e inicie el debido tratamiento.

5.2 Riesgo de tromboembolia

Pueden producirse complicaciones tromboembólicas. Vigile a los pacientes con afecciones que predispongan a la trombosis para poder detectar cualquier signo o síntoma de trombosis después de la administración de TRETEN®.

5.3 Inhibidores

Pueden aparecer anticuerpos inhibitorios cuando se administra TRETEN®. Los pacientes con anticuerpos inhibitorios pueden manifestarlo como una respuesta insuficiente al tratamiento. Si la actividad plasmática del FXIII no logra alcanzar los niveles previstos, o si hay hemorragias intercurrentes mientras se está administrando el tratamiento profiláctico, realice un ensayo que mida las concentraciones de anticuerpos inhibitorios.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes comunicadas en los ensayos clínicos ($\geq 1\%$) fueron dolor de cabeza, dolor en las extremidades, dolor en el lugar de inyección y aumento de los niveles del dímero D de la fibrina.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, no se pueden comparar directamente las incidencias de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las incidencias observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y estas pueden no reflejar las incidencias que se observen en la práctica clínica.

Durante el desarrollo clínico, se administró TRETEN® a 77 sujetos con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII (proporción de varones y mujeres 3:2) por un total de 1990 dosis. Cincuenta sujetos (65 %) tenían de 18 a 77 años de edad (recibieron 1338 dosis), 21 sujetos (27 %) tenían entre 6 y menos de 18 años de edad (recibieron 560 dosis) y 6 sujetos (8 %) tenían menos de 6 años de edad (recibieron 92 dosis). Los sujetos estuvieron expuestos por hasta 4.5 años.

De los 77 sujetos, 68 recibieron 1979 dosis mensuales de 35 UI/kg de TRETEN® para la profilaxis rutinaria de hemorragias. Se han administrado once dosis únicas de TRETEN® a nueve sujetos para investigación farmacocinética.

Las reacciones adversas al fármaco comunicadas incluyeron dolor de cabeza, dolor en las extremidades, dolor en el lugar de inyección y aumento de los niveles del dímero D de la fibrina (sin indicios de eventos tromboembólicos).

Inmunogenicidad

La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo puede estar influenciada por distintos factores, incluida la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, comparar la incidencia de anticuerpos contra TRETEN® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañoso.

Se observaron anticuerpos transitorios no neutralizantes en uno de 50 sujetos sanos después de una dosis, en cuatro de 77 sujetos de ensayos (edad <18 años) con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII después de una o dos dosis (3 retirados del ensayo) y en un sujeto (edad <18 años) en un estudio de seguridad posterior a la comercialización después de 3.5 años de tratamiento. En dos de los sujetos, los anticuerpos no neutralizantes desaparecieron con el tratamiento continuado con TRETEN®. En todos los casos, se determinó que los anticuerpos no neutralizantes carecían de importancia clínica. No hubo sujetos que desarrollaran anticuerpos neutralizantes (inhibitorios) contra TRETEN® durante los ensayos clínicos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Puede producirse trombosis si se administra TRETEN® de manera concomitante con factor VIIa [consulte Farmacología preclínica (13.2)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No se han realizado estudios suficientes y bien controlados con TRETEN® en mujeres embarazadas para determinar si existe algún riesgo asociado al fármaco. No se han realizado estudios en animales del efecto de TRETEN® en la reproducción.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente comprobados es del 2-4 % y 15-20 %, respectivamente.

El aborto espontáneo es una complicación conocida de la deficiencia congénita de FXIII. Agrupando datos de 39 publicaciones, la tasa de aborto espontáneo fue del 66 % en 63 pacientes con 192 embarazos (70 % en 179 embarazos en mujeres con deficiencia de la subunidad A del factor XIII). La tasa de aborto espontáneo fue del 91 % en los 136 embarazos sin profilaxis rutinaria con concentrados de FXIII y del 11 % en los 45 embarazos tratados con profilaxis rutinaria con FXIII².

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de TRETEN® en la leche humana, el efecto en el bebé lactante ni los efectos en la producción de leche. Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir TRETEN® y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante por el uso de TRETEN® o por la afección subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

Entre los sujetos pediátricos incluidos en el estudio de fase 3 y el estudio de extensión hubo 6 niños de 0-5 años, 12 niños de 6-12 años y 9 adolescentes de 13-17 años que recibieron tratamiento con TRETEN® por un total de 652 exposiciones. En sujetos de 6 a menos de 18 años se comunicaron reacciones adversas con mayor frecuencia que en adultos; en los sujetos menores de 18 años se comunicó una mayor cantidad de eventos posiblemente/probablemente relacionados con el fármaco del ensayo (6 sujetos con 11 eventos de 27 sujetos inscritos) que en los sujetos mayores de 18 años (3 sujetos con 3 eventos de 41 sujetos inscritos). Tres sujetos menores de 18 años presentaron anticuerpos no neutralizantes y se los retiró del estudio. Un cuarto sujeto pediátrico que tenía un anticuerpo no neutralizante permaneció en el ensayo. No es necesario ajustar la dosis para el grupo etario pediátrico.

8.5 Uso geriátrico

No se estableció la seguridad y eficacia de TRETEN® en la población geriátrica debido a una cantidad insuficiente de pacientes.

10 SOBREDOSIS

Un sujeto recibió accidentalmente una dosis equivalente a 2.3 veces la dosis recomendada. No se observaron signos clínicos ni síntomas.

11 DESCRIPCIÓN

TRETEN®, Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant) es un homodímero XIII-A₂ del factor humano Recombinant compuesto de dos subunidades A del factor XIII (FXIII). La subunidad A del FXIII es una cadena de 731 aminoácidos con una serina aminoterminal acetilada. Cuando el FXIII es activado por la trombina, se escinde un péptido de 37 aminoácidos del extremo N de la subunidad A.

TRETEN® se fabrica como una proteína intracelular soluble en una cepa de producción de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) que contiene el vector de expresión episomal, pD16. Posteriormente, se lo aísla mediante homogeneización de células y purificación en varios pasos cromatográficos, que incluyen cromatografía de interacción hidrofóbica y cromatografía de intercambio de iones. En el proceso de fabricación no se utilizan productos derivados de animales ni de seres humanos.

TRETEN® se suministra como polvo liofilizado blanco estéril que viene en un vial monodosis. En las tablas 1 y 2 se indica el contenido de los viales de TRETEN® reconstituido y de diluyente, respectivamente.

Tabla 1: Contenido de TRETEN® reconstituido

Contenido	Por vial	Función
Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant)	2000-3125 UI	Principio activo
Cloruro de sodio	8.70 mg	Estabilizador
Sacarosa	174.0 mg	Estabilizador
Polisorbato 20	0.30 mg	Surfactante
L-histidina	9.30 mg	Tampón

* Los valores se dan por cada 3 ml de TRETEN® reconstituido.

Tabla 2: Contenido del diluyente para la reconstitución de TRETEN®

Contenido	Por vial*	Función
Agua estéril para inyección	3.2 ml	Diluyente

Después de la reconstitución con 3.2 ml de agua estéril para inyección, cada vial contiene 667-1042 UI/ml de la subunidad A del factor de coagulación XIII Recombinant. La solución reconstituida tiene un pH de aproximadamente 8.0. La formulación no contiene conservantes y debe administrarse solamente por vía intravenosa.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El FXIII es la enzima terminal en la cascada de la coagulación sanguínea. Cuando la trombina lo activa en el lugar de una lesión en la pared de un vaso, el FXIII desempeña un importante papel en el mantenimiento de la homeostasia mediante la reticulación de la fibrina y otras proteínas en el coágulo de fibrina.

En plasma, el FXIII circula como un heterotetrámero [A₂B₂] compuesto de dos subunidades A y dos subunidades B del FXIII unidas por fuertes interacciones no covalentes. El FXIII A es la subunidad catalítica y la subunidad B del FXIII actúa como molécula transportadora para la subunidad A del FXIII en circulación, y está presente en exceso en el plasma. Cuando la subunidad A del

FXIII está unida a la subunidad B del FXIII [A₂B₂], se prolonga la semivida de la subunidad A del FXIII [A₂]. El FXIII es una proenzima (protransglutaminasa), que es activada por la trombina en presencia de Ca²⁺. La actividad enzimática reside en la subunidad A del FXIII. Tras la activación, la subunidad A del FXIII se disocia de la subunidad B del FXIII y de esa manera expone la zona activa de la subunidad A del FXIII. La transglutaminasa activa reticula la fibrina y otras proteínas, lo que da lugar a un aumento de la resistencia mecánica y resistencia a la fibrinólisis del coágulo de fibrina y contribuye a favorecer la adhesión de plaquetas y coágulos al tejido lesionado.

La subunidad A del factor de coagulación XIII (Recombinant) es una protransglutaminasa (homodímero rFXIII [rA₂]) y se une a la subunidad B del FXIII humano libre para formar un heterotetrámero [rA₂B₂] con una semivida similar a la del [A₂B₂]. Se ha demostrado que el rFXIII es activado por la trombina en presencia de Ca²⁺. Se ha demostrado que el rFXIII activado, de una manera dependiente de la dosis, aumenta la resistencia mecánica de los coágulos de fibrina, retarda la fibrinólisis y que el rFXIII mejora la adhesión de las plaquetas al lugar de la lesión. Se ha demostrado que después de combinarse con subunidades B plasmáticas disponibles, la subunidad A del factor de coagulación XIII (Recombinant) tiene las mismas propiedades farmacodinámicas en plasma que el FXIII endógeno.

12.2 Farmacodinámica

Un ensayo cualitativo de solubilidad de coágulos tiene un uso extendido como indicador de deficiencia del FXIII; si se lo realiza de forma correcta, el ensayo tiene resultados positivos solamente cuando la actividad del FXIII en la muestra está cerca de cero. Los resultados de las pruebas de coagulación estándar son normales, así como la calidad del coágulo afectado. Además, actualmente no hay marcadores que puedan evaluar cuantitativamente la farmacodinámica *in vivo* del FXIII.

12.3 Farmacocinética

Equilibrio dinámico en sujetos con deficiencia congénita de factor XIII

La farmacocinética del rFXIII se evaluó en 23 sujetos con deficiencia congénita de la subunidad A del FXIII en tratamiento profiláctico durante un intervalo de administración de 28 días durante el equilibrio dinámico.

En la tabla 3 se muestran los parámetros farmacocinéticos basados en los valores de actividad del FXIII en equilibrio dinámico ajustados según los valores iniciales (ensayo de Berichrom).

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos basados en la actividad del FXIII en equilibrio dinámico ajustada según los valores iniciales

Parámetros	Media (DE)
CE _D , máx (UI/ml)	0.71 (0.17)
CE _D , mín (UI/ml)	0.05 (0.05)
ABC _(0-inf) (UI-h/ml)	128.3 (40.5)
Depuración (ml/h/kg)	0.33 (0.11)
Semivida (días)	5.1 (2.6)
VED (ml/kg)	65.9 (26.9)
MTR (días)	7.9 (3.4)

En equilibrio dinámico, la farmacocinética del rFXIII es comparable con la farmacocinética de la dosis única del rFXIII.

Uso pediátrico (1 a <6 años de edad)

En un estudio farmacocinético, a seis niños con deficiencia congénita de la subunidad A del FXIII que recibían tratamiento profiláctico se les administró una única dosis intravenosa de 35 UI/kg. En la tabla 4 se muestran los parámetros farmacocinéticos basados en los valores de la actividad del FXIII ajustados según los valores iniciales (ensayo de Berichrom). No es necesario ajustar la dosis para pacientes pediátricos, ya que la edad no influye en la farmacocinética de TRETEN®.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos basados en la actividad del FXIII ajustada según los valores iniciales

Parámetros	Media (DE)
C _{máx} (UI/ml)	0.48 (0.14)
ABC _(0-inf) (UI-h/ml)	107.8 (32.2)
Depuración (ml/h/kg)	0.41 (0.20)
Semivida (días)	7.1 (1.9)
V _{ED} (ml/kg)	61.2 (41.0)
MTR (días)	7.5 (4.8)

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de TRETTE[®] ni estudios para determinar los efectos de TRETTE[®] en la genotoxicidad o en la fertilidad. Se realizó una evaluación del potencial carcinógeno de TRETTE[®] que sugiere un riesgo carcinógeno mínimo derivado del uso del producto.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

En los estudios preclínicos con TRETTE[®] y FXIII Recombinant activado de forma no proteolítica en dosis de 1670 UI/kg, es decir, 48 veces la máxima dosis recomendada para seres humanos de 35 UI/kg, se observaron efectos farmacológicos exacerbados que incluyeron trombosis general, necrosis isquémica y la muerte.

En un modelo farmacológico de seguridad cardiovascular en monos, en el que se evaluó la combinación de dosis excesivas de TRETTE[®] (585 UI/kg, 17 veces la dosis prevista para seres humanos) en combinación con rFVIIa (1000 µg/kg, 11 veces la dosis prevista para seres humanos), uno de los doce monos murió 4 horas después del tratamiento a causa de una trombosis. Los factores de riesgo procoagulantes, incluidos 6 catéteres permanentes por mono y la inducción de anestesia, pueden haber complicado los resultados del estudio. No queda claro si la mortalidad estuvo relacionada con la sobredosis de uno o ambos productos, o una interacción específica entre ellos. No se han realizado estudios preclínicos ni clínicos con la combinación de TRETTE[®] y rFVIIa a las dosis recomendadas para seres humanos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Para establecer la eficacia de TRETTE[®] para la prevención de hemorragias en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad A del FXIII, se realizó un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento y no controlado de 52 semanas de duración en cuarenta y un (41) sujetos de ≥6 años. Todos los sujetos recibieron dosis mensuales de TRETTE[®] de 35 UI/kg. Se observaron los episodios hemorrágicos que requirieran tratamiento con un producto con FXIII para evaluar la eficacia de un tratamiento mensual de reemplazo con TRETTE[®] para la prevención de episodios hemorrágicos.

Se incluyó a sujetos con una deficiencia congénita de la subunidad A del FXIII confirmada mediante la determinación del genotipo. Los sujetos que antes de ingresar al ensayo hubieran estado recibiendo tratamiento de reemplazo periódico, debían haberlo iniciado al menos 6 meses antes de la selección y debían tener antecedentes documentados de al menos un episodio hemorrágico que hubiera requerido tratamiento antes del inicio del tratamiento de reemplazo periódico o antecedentes familiares documentados de deficiencia congénita de FXIII. Los sujetos que antes de ingresar al ensayo solo hubieran recibido tratamiento a demanda, debían tener antecedentes documentados de al menos dos episodios hemorrágicos que hubieran requerido tratamiento en los 12 meses anteriores a la visita de selección. Se excluyó a las personas con sangrado extremo, definidas como personas con antecedentes documentados de ≥2 hemorragias por año que requirieran tratamiento mientras estaban recibiendo tratamiento periódico de reemplazo del FXIII.

Durante el período de tratamiento profiláctico con TRETTE[®] (434 meses-sujeto), se observaron cinco episodios hemorrágicos tratados con productos con FXIII en cuatro sujetos. Los cinco estuvieron asociados a traumatismos. Al calcularlo para los 41 sujetos, se tradujo en una tasa media anual de episodios hemorrágicos que requirieron tratamiento de 0.14 [IC del 95 %: 0.058-0.332] por año-sujeto, lo que estadísticamente tuvo una significación inferior a la tasa de hemorragia histórica de 1.68 por año-sujeto para el tratamiento a demanda. La tasa ajustada por edad de episodios hemorrágicos que requirieron tratamiento durante el período de tratamiento con TRETTE[®] fue de 0.05 [IC del 95 %: 0.0094-0.2501] por año-sujeto con un cálculo basado en el modelo correspondiente a la edad media de 26.4 años. La tasa

media anual de hemorragias en sujetos de menos de 18 años de edad fue más alta en comparación con la de los adultos (0.362 frente a 0.040 hemorragias/sujeto/año). En la tabla 5 a continuación se enumeran las tasas estimadas de hemorragia por edad.

Tabla 5: Tasas estimadas de hemorragias por edad

Grupo	N	Tasa estimada de hemorragias (hemorragias/sujeto/año)	IC del 95%	Tasa estimada histórica de hemorragias de grupo de control (hemorragias/sujeto/año)
Todos	41	0.138	[0.058; 0.332]	1.68
<18 años	15	0.362	[0.136; 0.963]	2.00
≥18 años	26	0.040	[0.006; 0.283]	1.59

Treinta y cuatro (34) de los 41 sujetos y 21 sujetos nuevos adicionales se inscribieron en un segundo ensayo de continuación. Durante un período de tratamiento total de 107.5 años-sujeto (media de 1.95 años por sujeto), 5 sujetos sufrieron 6 hemorragias que requirieron tratamiento con un producto que contuviera FXIII. Se determinó que la tasa media anual de episodios hemorrágicos que requerían tratamiento era de 0.056 por año-sujeto. La tasa ajustada por edad de episodios hemorrágicos que requirieron tratamiento durante el período de tratamiento con TRETTE[®] fue de 0.022 por año-sujeto [IC del 95 %: 0.0045; 0.1023] con un cálculo basado en el modelo correspondiente a la edad media de 29.5 años. La tasa media anual de hemorragias en sujetos menores de 18 de edad fue más alta en comparación con la de los adultos (0.127 frente a 0.026 hemorragias/sujeto/año) con cierto solapamiento de los respectivos intervalos de confianza del 95%. En la tabla 6 se enumeran las tasas estimadas de hemorragia por edad.

Tabla 6: Tasas estimadas de hemorragias por edad

Grupo	N	Tasa estimada de hemorragias (hemorragias/sujeto/año)	IC del 95%
Todos	55	0.056	[0.025; 0.124]
<18 años	16	0.127	[0.048; 0.339]
≥18 años	39	0.026	[0.007; 0.105]

15 REFERENCIAS

1. Inbal, A., et al.: Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency, *Blood*. 2012;119(22): 5111-5117
2. Sharief, LAT., Kadir RA.: Congenital factor XIII deficiency in women: a systemic review of literature, *Hemophilia*. 2013; 19: e349-e357

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**Presentación**

TRETTE[®], Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant), se suministra como polvo liofilizado blanco que viene en un vial monodosis junto con el vial de diluyente (agua estéril para inyección).

La cantidad real de TRETTE[®] en unidades internacionales se indica en cada caja y vial. Los viales de TRETTE[®] y de agua estéril que vienen en el paquete no están hechos de látex de caucho natural.

Presentación	Número NDC de la caja	Número NDC de los componentes
2000-3125 UI	0169-7013-01	<ul style="list-style-type: none"> • Vial monodosis de TRETTE[®] [NDC 0169-7113-11] • Vial de agua estéril para inyección [NDC 0169-7000-93]

Conservación y manipulación

- Guardar refrigerado a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) antes de la reconstitución. TRETTE[®] es estable hasta la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta del vial y la caja. No lo congele. Consérvelo protegido de la luz.
- Use TRETTE[®] reconstituido en un plazo de 3 horas.
- Si el producto reconstituido no se usa de inmediato, puede guardar la solución refrigerada o a una temperatura ambiente que no supere los 25 °C (77 °F) por un máximo de 3 horas después de la reconstitución.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

- Recomiende al paciente que lea la documentación sobre el producto autorizada por la FDA para el paciente (Información para el paciente e Instrucciones de uso).
- Hable sobre los signos y síntomas de las reacciones alérgicas/ de hipersensibilidad, tales como urticaria, erupción cutánea, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y/o anafilaxia experimentadas durante o después de la inyección de TRETTE[®] [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- Hable de los signos y síntomas de trombosis, tales como hinchazón y/o dolor en una extremidad o en el abdomen, dolor en el pecho, falta de aliento, pérdida de la sensibilidad o de la energía motriz, o alteración de la conciencia, la visión o el habla [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].
- Informe a los pacientes que el sangrado intercurrente puede ser un signo y síntoma de la formación de inhibidores [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Número de licencia: 1261

Información sobre patentes: <http://novonordisk-us.com/patients/products/product-patents.html>

Novo Nordisk es una marca registrada de Novo Nordisk A/S
TRETTE[®] es una marca registrada de Novo Nordisk Health Care AG

Para obtener más información, póngase en contacto con:

Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca

© 2020 Novo Nordisk
US20TTN00008 9/2020



Información para el paciente**TRETEN®
Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant)**

En este folleto se resume la información importante acerca de TRETEN®. Léalo con detenimiento antes de usar TRETEN® y cada vez que renueve la receta, porque es posible que se proporcione información nueva. Esta información no reemplaza la comunicación con su proveedor de atención médica, ni tampoco incluye toda la información importante sobre TRETEN®. Si tiene preguntas después de leer este folleto, consulte con su proveedor de atención médica.

¿Qué es TRETEN®?

TRETEN® es un medicamento inyectable que se usa para prevenir las hemorragias en adultos y niños con una deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII (FXIII). TRETEN® es sintético y no contiene sustancias provenientes de animales ni seres humanos.

¿Quiénes no deben usar TRETEN®?

No debe usar TRETEN® si alguna vez ha tenido reacciones alérgicas (de hipersensibilidad), incluidas reacciones intensas que afectan a todo el cuerpo (anafilácticas), a TRETEN® o a cualquiera de sus ingredientes.

¿Qué debo informar a mi proveedor de atención médica antes de recibir TRETEN®?

Informe a su proveedor de atención médica de todos los aspectos de su estado de salud, lo que incluye:

- Si está embarazada, piensa que podría estar embarazada o tiene previsto quedar embarazada. Se desconoce si TRETEN® puede causarles daño a usted o al bebé en gestación.
- Trabajo de parto y parto: Se desconoce si TRETEN® es seguro y eficaz durante el trabajo de parto y el parto.
- Lactancia: Se desconoce si TRETEN® pasa a la leche materna.
- Si tiene antecedentes de formación de coágulos de sangre.

Informe a su proveedor de atención médica de todos los medicamentos que use, incluidos los recetados y los no recetados, tales como los medicamentos de venta libre, los suplementos o los medicamentos a base de hierbas.

¿Cómo se administra TRETEN®?

TRETEN® se inyecta en una vena (inyección intravenosa). Estas inyecciones se aplican una vez al mes.

La dosis dependerá de su peso corporal. Use la dosis que su proveedor de atención médica le haya prescrito sobre la base de su peso corporal.

Antes de inyectar TRETEN®, se lo debe disolver (reconstituir) usando el agua estéril que viene en el paquete. Deseche cualquier cantidad de TRETEN® que quede en el vial después de que se inyecte la dosis, ya que podrá haber perdido la esterilidad.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRETEN®?

Llame a su proveedor de atención médica o diríjase de inmediato al servicio de urgencias si tiene cualquiera de los siguientes síntomas después de usar TRETEN®:

- Signos de una reacción alérgica, incluidos
 - falta de aliento
 - erupción cutánea
 - picazón (prurito)
 - enrojecimiento de la piel (eritema)
 - desmayos/mareos
- Los signos de la presencia de un coágulo de sangre incluyen dolor, hinchazón, calor, enrojecimiento o un bulto en una pierna o brazo, dolor en el pecho, o un dolor de cabeza intenso o repentino y/o pérdida del conocimiento o de las funciones
- Hemorragia inesperada

Otros posibles efectos secundarios pueden incluir:

- dolor en los brazos o las piernas
- dolor de cabeza
- dolor en el lugar de inyección

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de TRETEN®. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. También puede notificar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en el 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar TRETEN®?

Es importante que TRETEN® se conserve correctamente.

Antes de preparar TRETEN® para inyectarlo

Guarde TRETEN® en el refrigerador a una temperatura de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C) y en su paquete original para protegerlo de luz. No congele TRETEN®.

Después de preparar TRETEN® para inyectarlo (reconstituirlo)

Use TRETEN® inmediatamente después de disolverlo (reconstituirlo) usando el agua estéril que viene en el paquete.

Si no puede inyectarlo de inmediato, deje TRETEN® a temperatura ambiente que no supere los 25 °C (77 °F), o póngalo en el refrigerador a una temperatura de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C) por un máximo de 3 horas. Si pasan más de 3 horas, NO LO USE. DEBE DESECHARLO.

TRETEN® no contiene conservantes. No guarde TRETEN® en la jeringa ni lo coloque en el congelador.

¿Qué más debo saber sobre TRETEN®?

No use TRETEN® para una afección para la cual no haya sido recetado. No les dé TRETEN® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted.

Hable con su proveedor de atención médica si desea más información.

Los ingredientes de TRETEN® son:

- Subunidad A del factor de coagulación XIII (Recombinant)
- Cloruro de sodio
- Sacarosa
- Polisorbato 20
- L-histidina

Los viales de TRETEN® y de agua estéril que vienen en el paquete no están hechos de látex de caucho natural.

Este prospecto para el paciente ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: 12/2013

Versión: 1

Novo Nordisk® es una marca registrada de Novo Nordisk A/S

TRETEN® es una marca registrada de Novo Nordisk Health Care AG

Para obtener más información, póngase en contacto con:

Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536
www.novonordisk-us.com
1-844-TRETEN

Fabricado por:
Novo Nordisk
DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca
© 2020 Novo Nordisk
US20TTN00008 9/2020



Instrucciones de uso**TRETTE[®]
Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant)
(Para uso intravenoso solamente)**

LEA ESTAS INSTRUCCIONES CUIDADOSAMENTE ANTES DE USAR TRETTE[®].

No intente realizar una infusión usted mismo a menos que le hayan enseñado su proveedor de atención médica o su centro de hemofilia.

Siempre siga las instrucciones específicas que le haya dado su proveedor de atención médica. Los pasos que se enumeran a continuación son pautas generales para el uso de TRETTE[®]. Si tiene dudas acerca de este procedimiento, llame a su proveedor de atención médica antes del uso.

Siempre lávese las manos y compruebe que su entorno esté limpio.

Para preparar el medicamento e inyectarlo directamente en una vena, es importante usar una técnica higiénica y libre de gérmenes (aséptica). Si se emplea una técnica incorrecta, podrían introducirse microbios capaces de infectar la sangre.

Su proveedor de atención médica le indicará la dosis que debe usar.

TRETTE[®] se suministra en forma de polvo. Antes de la inyección (administración), se lo debe mezclar (reconstituir) con el agua estéril que se suministra en un vial por separado. Una vez mezclado, TRETTE[®] se debe inyectar en una vena (inyección intravenosa).

Para la reconstitución de TRETTE[®], necesitará una jeringa e hisopos estériles embebidos en alcohol (no incluidos en el paquete).

No abra el paquete hasta que no esté listo para el uso.

No use TRETTE[®] si ha vencido. Use un envase nuevo.

La fecha de vencimiento está impresa en la caja externa y en los viales.

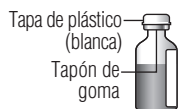
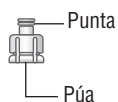
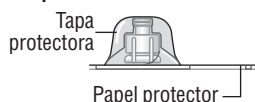
No use TRETTE[®] si el contenido del paquete parece haber sufrido daños. Use un envase nuevo.

Envase de dosis única. Deseche la parte sobrante.

Contenido

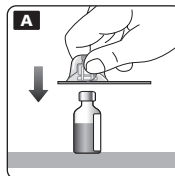
La caja contiene:

- Vial con TRETTE[®] en polvo
- Vial con agua estéril (diluyente)
- Adaptador del vial

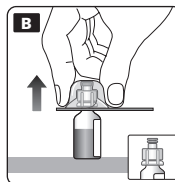
Vial de agua estéril (diluyente)**Vial de polvo****Adaptador del vial****Reconstituya TRETTE[®] mediante el siguiente procedimiento**

- Saque la cantidad de paquetes de TRETTE[®] que necesite.
- Verifique la fecha de vencimiento.
- Compruebe el nombre en el paquete para asegurarse de que contenga el producto correcto.
- Lávese las manos y séqueselas bien con una toalla limpia o déjelas secar al aire.
- Deje que TRETTE[®] (polvo blanco liofilizado) y el agua estéril para inyección (diluyente) alcancen la temperatura ambiente, pero sin superar los 25 °C (77 °F).
- Quite las tapas de plástico de los dos viales. Si una tapa de plástico está floja o falta, no use ese vial.
- Limpie el tapón de goma con un hisopo embebido en alcohol estéril y permita que se seque al aire por unos segundos antes del uso para asegurar que esté tan libre de gérmenes como sea posible.

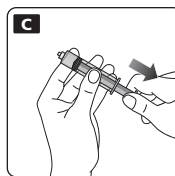
- No toque el tapón de goma con los dedos, ya que podría transferir gérmenes.
- Sostenga el adaptador del vial de la tapa protectora. Retire el papel protector, pero no saque el adaptador del vial de la tapa protectora. No toque la púa del adaptador del vial. Si el papel protector no está totalmente sellado o está roto, no use el adaptador del vial.
- Coloque el vial de diluyente sobre una superficie plana y lisa.
- Conecte el adaptador del vial al vial de diluyente sin retirar el adaptador del vial de la tapa protectora como se muestra en la figura A.



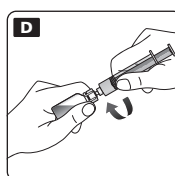
- Una vez conectados, retire la tapa protectora del adaptador del vial apretando ligeramente la tapa entre el pulgar y el índice como se muestra en la figura B.



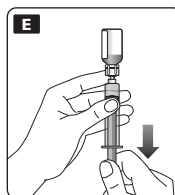
- Tire hacia atrás del émbolo de la jeringa estéril hasta que ingrese un volumen de 3.2 ml de aire en la jeringa como se muestra en la figura C.



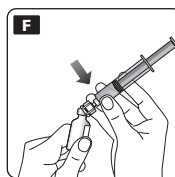
- Enrosque la jeringa hasta que quede firme en el adaptador del vial que se encuentra en el vial de diluyente como se muestra en la figura D.



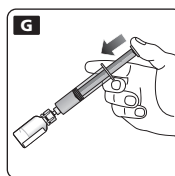
- Inyecte el aire de la jeringa en el vial de diluyente hasta sentir resistencia. Luego sostenga la jeringa con el vial de diluyente boca abajo y retire 3.2 ml de agua estéril hacia el interior de la jeringa como se muestra en la figura E.



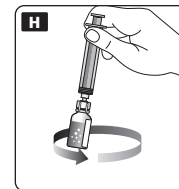
- Inclíne la jeringa y el adaptador del vial como se muestra en la figura F para desprender el vial de diluyente vacío del adaptador del vial.



- Acople la jeringa con el adaptador de vial al vial de polvo. Sostenga la jeringa ligeramente inclinada con el vial mirando hacia abajo.
- Empuje lentamente el émbolo para inyectar toda el agua (3.2 ml) en el vial de polvo como se muestra en la figura G.
- No inyecte el agua estéril directamente en el polvo de TRETTE[®] para que no se forme espuma.



- Haga movimientos circulares suaves con el vial como se muestra en la figura H hasta que todo el polvo se haya disuelto. No agite el vial.
- TRETTE[®] reconstituido debe ser una solución transparente e incolora.



TRETTE[®] reconstituido debe usarse de inmediato. De lo contrario, guarde de inmediato la solución refrigerada o a una temperatura ambiente que no supere los 25 °C (77 °F) por un máximo de 3 horas. El producto debe desecharse después de 3 horas.

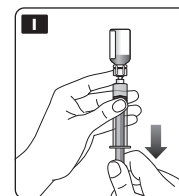
No congele la solución de TRETTE[®] mezclada ni la guarde en las jeringas.

Mantenga la solución de TRETTE[®] mezclada alejada de la luz directa.

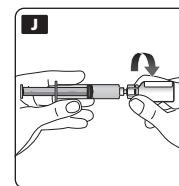
Para administrar una dosis mayor, reconstituya cada vial adicional según sea necesario aplicando el mismo procedimiento pero usando otra jeringa por separado.

Inyecte la solución mezclada.

- Mantenga el émbolo empujado hasta el fondo antes de invertir la jeringa.
- Tire del émbolo ligeramente hacia abajo para hacer entrar la solución mezclada en la jeringa como se muestra en la figura I.
- Solo extraiga la cantidad de solución mezclada que su médico le haya recetado. Médala con la escala de la jeringa.



- Desenrosque la jeringa del adaptador del vial y el vial como se muestra en la figura J.

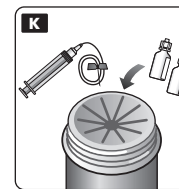


TRETTE[®] estará entonces listo para inyectarlo como le haya indicado su proveedor de atención médica.

- Recuerde usar solo la cantidad de TRETTE[®] recetada por su proveedor de atención médica.
- La velocidad de infusión no debe superar los 1-2 ml por minuto.

Eliminación

- Después de la inyección, deseche de manera segura la jeringa, el vial con el adaptador del vial, cualquier resto sin usar de TRETTE[®] y otros materiales de desecho según las indicaciones de su proveedor de atención médica.



Para conocer la Información de prescripción completa, lea el otro prospecto incluido en esta caja.

Revisado: 06/2020

Fabricado por:
Novo Nordisk A/S
2880 Bagsvaerd, Dinamarca

Número de licencia: 1261

Versión: 2

© 2013-2020 Novo Nordisk
US20TTN00008 9/2020

