

PROTEXEL

REFERENTIEL PROMOTIONNEL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROTEXEL 50 UI/mL, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Protéine C humaine 50 UI
pour 1 mL de solution reconstituée

Un flacon de 10 mL contient 500 UI de protéine C.
L'activité spécifique est supérieure à 100 UI de protéine C/mg de protéines.

Produit à partir de plasma de donneurs humains.

Excipient à effet notoire : sodium.
Un flacon de 10 mL de protéine C humaine reconstituée contient 43,4 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans :

- les déficits constitutionnels sévères en protéine C, homozygotes ou hétérozygotes composites du nouveau-né responsables d'une thrombose veineuse sévère et massive et de l'adulte lors du relais héparine/antivitamine K pour éviter la nécrose cutanée ;
- la prévention de la thrombose chez l'hétérozygote lors d'interventions chirurgicales et de césariennes, en cas d'inefficacité ou de contre-indication du traitement héparine/antivitamine K.

4.2. Posologie et mode d'administration

Les patients doivent être pris en charge ou surveillés par un spécialiste de l'hémostase.

Posologie

- Dans le déficit constitutionnel sévère en protéine C
 - A la phase aiguë (purpura fulminans néonatal) : 240 UI/kg/jour administrées en 4 fois dès la confirmation diagnostique afin de maintenir un taux plasmatique résiduel minimum de 25 % de protéine C.
La dose quotidienne peut être ensuite réduite progressivement jusqu'à injection de 100 UI/kg/jour à adapter en fonction du taux de protéine C et des marqueurs d'activation de l'hémostase (taux de D-dimères ou de fragment 1+2 de la prothrombine).
Le traitement sera poursuivi jusqu'à cicatrisation complète des lésions cutanées ou pendant au moins 15 jours lors de l'introduction du traitement par les antivitamines K.

- Lors d'épisodes thrombotiques : 100 UI/kg/jour en 1 à 2 perfusions quotidiennes. Le traitement doit être poursuivi tant que l'INR (International Normalized Ratio) n'a pas atteint un niveau suffisant ($> 2,5$) ou que l'amélioration clinique n'est pas constatée.
- En traitement préventif : 100 UI/kg/jour 1 à 3 fois par semaine. En cas de situation à risque, les doses à injecter peuvent être de 100 UI/kg/jour administrées en 1 à 2 doses quotidiennes (en association éventuelle avec les antivitamines K).
- Dans le déficit constitutionnel modéré chez l'hétérozygote La posologie sera adaptée en fonction de différents paramètres, notamment le taux initial de protéine C, la récupération et la durée de vie déterminées ou attendues chez le patient, l'âge et la nature de l'intervention chirurgicale. A titre indicatif, 50 à 100 UI/kg/jour en 1 à 2 injections quotidiennes.

Mode d'administration

PROTEXEL est une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

PROTEXEL doit être exclusivement injecté par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser 4 mL/minute.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être pris en charge ou surveillés par un spécialiste de l'hémostase.

En cas de réactions de type allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

PROTEXEL contient du sodium. Ce médicament contient environ 0,19 mmol soit environ 4,34 mg de sodium par mL de PROTEXEL (environ 43,4 mg de sodium par flacon de 10 mL de PROTEXEL). A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, VHB et le VHC.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis à vis des virus non-enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement PROTEXEL est recommandée.

A chaque administration de PROTEXEL, le nom et le numéro de lot du produit mentionnés sur le flacon doivent être enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction médicamenteuse avec PROTEXEL n'est connue à ce jour. Néanmoins, le mélange

préalable avec d'autres produits et(ou) médicaments est formellement déconseillé.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'innocuité de PROTEXEL chez la femme enceinte n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés. L'expérimentation animale est insuffisante pour établir la sécurité vis-à-vis de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement de l'embryon ou du fœtus, et du développement postnatal.

Par conséquent, PROTEXEL ne sera prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rien ne suggère que PROTEXEL diminue l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les patients traités avec PROTEXEL.

En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun effet indésirable lié à un surdosage accidentel avec la protéine C n'a été observé à ce jour.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents anti-thrombotiques, protéine C, code ATC : B01AD12.

La protéine C est une glycoprotéine vitamine K dépendante, inhibitrice de la coagulation. Activée par la thrombine et associée à son cofacteur, la protéine S, elle stimule l'inactivation protéolytique des facteurs Va et VIIIa.

L'efficacité de PROTEXEL n'a pas fait l'objet d'études cliniques dans les déficits acquis.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La récupération *in vivo* de PROTEXEL est en moyenne de 1,58 % (0,80 % à 1,91 %) par UI/kg injectée. La demi-vie est d'environ 8 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

La thrombogénicité potentielle de PROTEXEL a été étudiée par des méthodes *in vitro* et *in vivo* et en particulier par le test de Wessler qui permet chez le lapin de calculer la dose efficace 50 (DE 50) (dose de protéine C injectée par kg de lapin qui provoque l'apparition d'un "thrombus" dans 50 % des jugulaires testées). Elle est supérieure à 450 UI/kg pour cette préparation de protéine C.

Les données précliniques ne laissent supposer aucune potentialité mutagène de PROTEXEL.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : chlorure de sodium, citrate de sodium, chlorhydrate de lysine.

Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

PROTEXEL ne doit être mélangé avec aucun autre produit et (ou) médicament.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution : une utilisation immédiate est recommandée.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 10 mL de solvant en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert - boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Reconstitution :

Respecter les règles d'asepsie habituelles.

Ne jamais utiliser les flacons dès la sortie du réfrigérateur.

- Amener les deux flacons (poudre et solvant) à une température ne dépassant pas 25°C.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer l'opercule du dispositif Mix2Vial. Sans extraire le dispositif de son emballage, enclencher **l'extrémité bleue du Mix2Vial** sur le bouchon du flacon de solvant.
- Retirer puis jeter l'emballage. Prendre soin de ne pas toucher la partie désormais exposée du dispositif.
- Retourner l'ensemble flacon de solvant-dispositif et l'enclencher sur le flacon de poudre **par la partie transparente du dispositif**. Le solvant est transféré automatiquement dans le flacon de poudre. Maintenir l'ensemble et agiter doucement, d'un mouvement circulaire, pour dissoudre totalement le produit.
- En maintenant la partie produit reconstituée d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial.

La mise en solution ainsi opérée est généralement instantanée et doit être totale en moins de 5 minutes. La solution obtenue est limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

Administration :

- Tenir le flacon de produit reconstitué verticalement, en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial. Aspirer ensuite lentement le produit dans la seringue.
- Une fois le produit transféré dans la seringue, tenir celle-ci fermement (piston dirigé vers le bas), dévisser le dispositif Mix2Vial et le remplacer par une aiguille intraveineuse ou une aiguille épicrânienne.
- Expulser l'air de la seringue et piquer la veine après désinfection.
- Injecter lentement par voie intraveineuse en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 mL/minute.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LFB BIOMEDICAMENTS
3, AVENUE DES TROPIQUES
ZA DE COURTABOEUF
91940 LES ULIS
Tél : + 33 (0) 1 69 82 70 04
E-mail : infomed@lfb.fr

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 563 388 5 6 : poudre en flacon (verre) + 10 mL de solvant en flacon (verre) munis de bouchons (halobutyle) avec un système de transfert - boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 décembre 2001

Date de dernier renouvellement : 14 décembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

22 mars 2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Agréé Collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par LFB BIOMEDICAMENTS ayant pour finalité la gestion des interactions entre vous et LFB BIOMEDICAMENTS ainsi que la gestion et le suivi de l'activité d'information promotionnelle.

Dans les limites et conditions de la réglementation applicable, vous disposez de droits d'accès, rectification, opposition, effacement de vos données ainsi que d'un droit à la limitation du traitement. Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter le site <https://lesmedicamentslfb.lfb-agora.com>. Pour exercer vos droits, vous pouvez écrire à privacy@lfb.fr ou LFB BIOMEDICAMENTS – Direction Juridique et Conformité – DPO - 3 avenue des Tropiques, BP 40305, 91958 Courtabœuf Cedex. Vous disposez également du droit de saisir la CNIL.

Pour contacter le LFB : Information Médicale : infomed@lfb.fr ;

Pharmacovigilance : pharmacovigilance@lfb.fr

LFB BIOMEDICAMENTS s'engage à respecter la charte de l'information promotionnelle et son référentiel de certification ainsi que le code de déontologie de l'entreprise disponible sur : www.groupe-lfb.com

Les délégués en charge de l'information promotionnelle sont à votre disposition pour vous présenter ces règles de déontologie et répondre à toutes vos questions.

Concernant votre satisfaction sur la Qualité de la Visite Médicale, vous pouvez contacter : qualitevm@lfb.fr.