

WILFACTIN 100 UI/ML

REFERENTIEL PROMOTIONNEL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

WILFACTIN 100 UI/mL, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

WILFACTIN se présente sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable contenant nominalement 500 UI, 1000 UI ou 2000 UI facteur von Willebrand humain (VWF) par flacon.

Le produit contient environ 100 UI/mL de facteur von Willebrand humain lorsqu'il est reconstitué avec 5 mL (500 UI), 10 mL (1000 UI) ou 20 mL (2000 UI) d'eau pour préparations injectables.

Avant l'ajout d'albumine, l'activité spécifique de WILFACTIN est supérieure ou égale à 60 UI VWF:RCo/mg de protéines.

L'activité (UI) du FVW est déterminée par la méthode de dosage du cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo) par rapport à l'étalon international de facteur von Willebrand concentré (OMS).

Le taux de facteur VIII humain (FVIII) contenu dans WILFACTIN est ≤10 UI/100 UI VWF:RCo.

L'activité en facteur VIII a été déterminée selon la méthode chromogénique de la Pharmacopée Européenne.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient du sodium :

- Un flacon de 5 mL (500 UI) contient 0,15 mmol (3,4 mg) de sodium.
- Un flacon de 10 mL (1000 UI) contient 0,3 mmol (6,9 mg) de sodium.
- Un flacon de 20 mL (2000 UI) contient 0,6 mmol (13,8 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre : blanche ou jaune pâle, sous forme d'une poudre ou d'un solide friable.

Solvant : clair et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

WILFACTIN est indiqué dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de Willebrand (MW) quand le traitement seul par la desmopressine (DDAVP) est inefficace ou contre-indiqué.

WILFACTIN peut être utilisé chez tous les groupes d'âge.

WILFACTIN ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'Hémophilie A.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement substitutif de la maladie de Willebrand doit être pris en charge ou surveillé par un spécialiste de l'hémostase.

Posologie

Généralement, 1 UI/kg de facteur von Willebrand augmente le taux plasmatique de VWF:RCo d'environ 0,02 UI/mL (2 %).

Des taux de VWF:RCo > 0,6 UI/mL (60 %) et de FVIII:C > 0,4 UI/mL (40 %) doivent être atteints.

L'hémostase est généralement assurée lorsque le facteur VIII coagulant (FVIII:C) atteint un taux de 0,4 UI/mL (40 %). Une injection unique de facteur von Willebrand seul induit une remontée progressive du taux de FVIII:C qui n'atteint son maximum que dans un délai de 6 à 12 heures. Elle ne peut pas corriger immédiatement le taux de FVIII:C. Par conséquent, si le taux initial en FVIII:C du patient se situe au-dessous du seuil critique, dans toutes les situations où une correction rapide de l'hémostase est nécessaire, tels que le traitement d'une hémorragie, un traumatisme sévère ou une intervention chirurgicale en urgence, il est nécessaire de co-administrer un facteur VIII associé au facteur von Willebrand, afin de parvenir à un taux de FVIII:C suffisant pour assurer l'hémostase.

Cependant, si une élévation immédiate du taux de FVIII:C n'est pas nécessaire, notamment en cas d'intervention chirurgicale programmée, ou si le taux de base de FVIII:C est suffisant pour assurer l'hémostase, le médecin peut décider de ne pas recourir à la co-administration de FVIII lors de la première injection de VWF.

- Première injection :

Injection d'une dose de 40 à 80 UI/kg de WILFACTIN pour le traitement des hémorragies ou d'un traumatisme, associée à la quantité nécessaire de facteur VIII, calculé selon le taux plasmatique de base de FVIII:C du patient, afin d'atteindre un taux approprié de FVIII:C, immédiatement avant l'intervention ou le plus tôt possible après la survenue de l'épisode hémorragique ou du traumatisme sévère. En cas de chirurgie, la première injection doit être administrée 1 h avant l'intervention.

Une dose initiale de 80 UI/kg de WILFACTIN peut être indiquée, en particulier chez les patients atteints du type 3 de la maladie de Willebrand, pour lesquels des doses supérieures peuvent être nécessaires, afin de maintenir des taux suffisants.

En cas d'intervention programmée, un délai de 12 - 24 heures est recommandé entre la première injection de WILFACTIN et l'acte chirurgical qui sera précédé d'une seconde injection pré-opératoire 1 heure avant l'intervention. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de co-administrer du facteur VIII, dans la mesure où le FVIII:C endogène a généralement atteint un taux critique de 0,4 UI/mL (40 %) avant l'intervention. Toutefois, ce taux doit être vérifié chez chaque patient.

- Injections suivantes :

Le traitement doit être poursuivi, si nécessaire, par WILFACTIN seul, à la dose de 40 - 80 UI/kg par jour, en 1 ou 2 injections, pendant un à plusieurs jours. La dose et la durée du traitement doivent toujours être adaptées au type de chirurgie, à l'état clinique et biologique du patient (VWF:RCo et FVIII:C) et au type et à la gravité de l'accident hémorragique.

- Prophylaxie à long terme :

WILFACTIN peut être administré en prophylaxie à long terme à une posologie qui est déterminée individuellement pour chaque patient. Des posologies entre 40 et 60 UI/kg de WILFACTIN, administrées deux à trois fois par semaine, permettent de diminuer le nombre d'épisodes hémorragiques.

- Traitement ambulatoire :

Le traitement à domicile peut être initié, notamment en cas de saignements mineurs à modérés ou lors d'une prophylaxie à long terme pour prévenir les saignements, avec l'accord du médecin traitant. Le médecin doit s'assurer qu'une formation appropriée est dispensée et que le traitement est évalué à des intervalles prédéfinis.

Population pédiatrique

Pour chaque indication, la posologie dépend du poids corporel. La dose et la durée du traitement doivent être adaptées à l'état clinique du patient et à ses taux plasmatiques de VWF:RCo et de FVIII:C.

- Première injection :

- Chez les enfants âgés de moins de 6 ans, la dose initiale peut être déterminée en fonction de la récupération progressive (RP) du patient ; si les données de RP ne sont pas disponibles, une dose initiale de 60 à 100 UI/kg peut être nécessaire, dans l'objectif d'augmenter les taux de VWF:RCo jusqu'à 100 UI/dL.
- Chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 6 ans, la posologie est la même que chez les patients adultes.

- Injections suivantes :

Chez les enfants et les adolescents, les doses suivantes doivent être calculées individuellement en fonction de l'état clinique et des taux de VWF:RCo, et ajustées en fonction de la réponse clinique.

En cas d'intervention chirurgicale programmée :

- Chez les enfants âgés de moins de 6 ans, la première dose sera administrée 12 à 24 heures avant la procédure et l'injection suivante pourra être administrée 30 minutes avant la procédure.
- Chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 6 ans, la posologie est la même que chez les patients adultes.
- Prophylaxie :

Chez les enfants et les adolescents, la dose et la fréquence des nouvelles administrations doivent être calculées individuellement en fonction de la récupération progressive et des taux de VWF:RCo, et ajustées en fonction de la réponse clinique.

Mode et voie d'administration

Dissoudre la préparation, comme décrit dans la rubrique 6.6.

WILFACTIN doit être administré par voie intraveineuse, à un débit maximum de 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

En traitement d'épisodes hémorragiques, il est recommandé de co-administrer, en première intention, du FVIII avec le facteur von Willebrand à faible taux en FVIII dans une seringue séparée.

Hypersensibilité

Comme avec toute protéine plasmatique administrée par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité sont possibles. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de l'injection afin de déceler l'apparition de tout symptôme. Les patients doivent être informés des signes précoce de réactions d'hypersensibilité tels que prurit, urticaire généralisée, oppression thoracique, sifflements respiratoires, hypotension artérielle et réaction anaphylactique.

En cas de survenue de ces symptômes, le traitement doit être interrompu immédiatement. En cas de choc anaphylactique, le traitement médical standard devra être instauré.

Agents transmissibles

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 pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humain (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC).

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez la femme enceinte (infection du fœtus) et chez les personnes atteintes de déficit immunitaire ou avec une augmentation d'érythropoïèse (ex : anémies hémolytiques).

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement du facteur von Willebrand dérivé du plasma humain est recommandée.

Il est fortement recommandé, lors de chaque administration de WILFACTIN chez un patient, de noter le nom et le numéro du lot du médicament afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

Accidents thrombo-emboliques

WILFACTIN est un facteur von Willebrand à faible teneur en FVIII. Néanmoins, il y a un risque de complications thrombo-emboliques, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque clinique ou biologique connus. Dans ce cas, ces patients à risque doivent être surveillés par la recherche

des signes précoces de thrombose. Une prévention des complications thrombo-emboliques veineuses doit être instaurée, selon les recommandations en vigueur.

Lorsque WILFACTIN est prescrit, le médecin traitant doit être averti que la poursuite du traitement peut entraîner une augmentation excessive du FVIII:C. Par conséquent, chez les patients nécessitant des administrations fréquentes de WILFACTIN, particulièrement en cas d'association avec du facteur VIII, le taux plasmatique de FVIII:C doit être surveillé pour éviter son élévation excessive prolongée, ce qui peut potentialiser le risque de complications thrombo-emboliques.

Immunogénicité

Les patients atteints de la maladie de Willebrand, en particulier ceux de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur von Willebrand. Si le taux plasmatique attendu de VWF:RCO n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée à une dose appropriée, des analyses biologiques appropriées doivent être pratiquées afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur von Willebrand. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteur, le traitement par facteur von Willebrand peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Considérations relatives aux excipients (teneur en sodium)

Ce médicament contient du sodium.

Si plus de 3300 UI sont injectées (plus de 1 mmol de sodium), cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict (voir rubrique 2 pour la quantité par flacon).

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

Aucune interaction médicamenteuse avec le facteur von Willebrand humain n'est connue à ce jour.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'expérimentation animale est insuffisante pour évaluer la sécurité de WILFACTIN vis-à-vis de la fertilité, de la reproduction, du déroulement de la grossesse, du développement embryonnaire/fœtal et du développement péri- et postnatal.

L'innocuité de WILFACTIN au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été évaluée par des essais cliniques.

WILFACTIN ne doit être administré chez les femmes enceintes ou allaitantes, présentant un déficit en facteur von Willebrand, que si clairement indiqué.

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

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables suivants peuvent survenir au cours du traitement par WILFACTIN :

Réactions allergiques et anaphylactiques (y compris l'état de choc dans de rares cas), événements thromboemboliques (principalement chez les patients présentant des facteurs de risque), formation d'inhibiteurs contre le VWF et réactions au site d'administration.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente un résumé des effets indésirables observés dans 6 essais cliniques et une étude post-commercialisation non interventionnelle, ainsi que provenant d'autres sources post-commercialisation. Au cours des études, 226 patients ont été exposés à WILFACTIN pour un total de 16 640 jours d'exposition.

Les effets indésirables ont été classés selon la classification MedDRA (classes de systèmes d'organes), les termes préférentiels et la fréquence.

Les fréquences de survenue des effets indésirables ont été estimées comme suit : 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 $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour les effets indésirables rapportés spontanément après commercialisation, la fréquence de notification est classée comme indéterminée.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable (Terme préférentiel)	Fréquence par nombre de patients
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur de von Willebrand*	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
	Choc anaphylactique*	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Peu fréquent
	Paresthésie, Hypoesthésie	Peu fréquent
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur	Peu fréquent
	Événements thromboemboliques*	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'administration** (y compris réaction au site de perfusion, inflammation au site de perfusion et inflammation au site de ponction vasculaire)	Fréquent
	Sensation d'oppression	Peu fréquent
	Frissons, sensation de froid	Peu fréquent
	Fièvre*	Fréquence indéterminée

* Signalé lors de la surveillance post-commercialisation à une fréquence « indéterminée », par convention.

** Termes de haut niveau (High Level Group) du dictionnaire MedDRA.

Description de certains effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (telles que angioedème, brûlures ou picotements au point d'injection, frissons, bouffées congestives, urticaire généralisée, céphalées, prurit, hypotension artérielle, lipothymie/malaise, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, siflements respiratoires), ont été observés peu fréquemment et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une réaction anaphylactique sévère (voire état de choc).

L'apparition d'un anticorps neutralisant (inhibiteur) du facteur von Willebrand, en particulier chez les patients atteints du type 3 de la maladie, est très rare. Si de tels inhibiteurs se développent, leur présence se manifeste par une réponse clinique insuffisante. La présence d'anticorps anti-facteur von Willebrand peut être étroitement corrélée à des réactions anaphylactiques. Par conséquent, la recherche d'inhibiteurs doit être effectuée chez tout patient présentant une réaction anaphylactique. Dans de tels cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans l'hémophilie.

WILFACTIN est un facteur von Willebrand à faible teneur en FVIII. Néanmoins, il y a un risque de complications thrombo-emboliques, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque clinique ou biologique connus. Par conséquent, les patients à risque doivent être surveillés.

Pour des informations sur la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

WILFACTIN a été évalué chez 56 patients âgés de moins de 18 ans, dont 23 âgés de moins de 6 ans, 21 âgés de 6 à 11 ans et 12 âgés de plus de 11 ans.

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Aucun symptôme lié à un surdosage avec le facteur von Willebrand n'a été rapporté.

Des évènements thrombo-emboliques peuvent apparaître en cas de surdosage important.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Antihémorragiques : facteur de coagulation sanguine, Facteur Willebrand humain
Code ATC : B02BD10

Mécanisme d'action

WILFACTIN agit comme le facteur von Willebrand endogène.

L'apport de facteur von Willebrand permet de corriger les troubles de l'hémostase observés chez les malades atteints d'un déficit en facteur von Willebrand (maladie de Willebrand). Son effet est double :

- il rétablit l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire au niveau de la lésion (le facteur von Willebrand ayant la propriété de se lier à la fois au sous-endothélium vasculaire et à la membrane plaquettaire) ce qui assure l'hémostase dite primaire, comme en témoigne le raccourcissement fréquemment observé du temps de saignement. Cet effet apparaît immédiatement et est connu pour être en grande partie fonction du degré de multimérisation du principe actif ;
- il a une action retardée dans les déficits associés en facteur VIII. Après administration intraveineuse, il se fixe au facteur VIII endogène (produit normalement par le patient) et le stabilise en évitant que ce dernier ne soit rapidement dégradé. Par conséquent, l'administration de facteur von Willebrand pur (préparation de VWF à faible taux de FVIII) normalise le taux de FVIII:C comme effet résultant de la première injection. Cet effet est durable et persiste lors des injections ultérieures. L'administration de préparations avec du VWF contenant du FVIII:C restaure le taux de FVIII:C immédiatement après la première injection.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Une étude de pharmacocinétique avec WILFACTIN réalisée chez 8 patients adultes atteints de la maladie de Willebrand de type 3 a montré que pour FVW:RCO :

- L'AUC_{0-∞} moyenne est de 3444 UI.h/dL après une dose unique de 100 UI/kg de WILFACTIN,
- La récupération moyenne est de 2,1 [UI/dL]/[UI/kg] de la préparation injectée,
- La demi-vie se situe entre 8 et 14 heures, avec une valeur moyenne de 12 heures,
- La clairance moyenne est de 3,0 mL/h/kg.

Le pic plasmatique du facteur von Willebrand est généralement atteint entre 30 minutes et 1 heure après l'injection.

La normalisation du taux de FVIII est progressive et nécessite normalement un délai variable de 6 à 12 heures. Cet effet est prolongé durant 2 à 3 jours.

L'augmentation du taux de FVIII est progressive et la normalisation nécessite un délai variable de 6 à 12 heures. L'élévation du taux de FVIII est en moyenne de 6 % (UI/dL) par heure. Ainsi, même chez ces patients dont le taux initial de FVIII:C est inférieur à 5 % (UI/dL), un taux de FVIII:C d'environ 40 % (UI/dL) est atteint dès la 6^e heure après injection et se maintient durant 24 heures.

Données pédiatriques

Le profil pharmacocinétique après injection de WILFACTIN n'a pas fait l'objet d'une description complète (Cmax, Tmax, AUC, clairance, demi-vie et récupération moyenne) chez la population pédiatrique âgée de moins de 18 ans.

Chez 7 enfants âgés de moins de 6 ans (2 âgés de 28 jours à 23 mois et 5 âgés de 24 mois à 6 ans) présentant une maladie de Willebrand sévère (5 de type 3, 1 de type 1 et 1 de type 2), après une perfusion moyenne de $101,1 \pm 5,0$ UI/kg, une récupération progressive moyenne du VWF:RCO de $1,75 \pm 0,35$ (UI/dL)/(UI/kg) a été observée 15 minutes après la perfusion, avec une variabilité inter-individuelle importante (plage de 1,14 à 2,03). Les analyses de contrôle de la récupération initiale et à 6 mois, après exposition à un traitement d'une durée de 3 à 9 jours, étaient évaluables chez seulement quatre de ces enfants. Le taux moyen de la récupération était de $0,87 \pm 0,12$ (UI/dL)/(UI/kg), (plage de 0,7 à 1,0).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques obtenues chez l'animal ne laissent supposer aucun risque toxique de WILFACTIN autre que celui de l'immunogénicité liée aux protéines humaines administrées à l'animal.

Les études de toxicité par administration réitérée ne sont pas réalisables, en raison de l'induction d'anticorps dirigés contre les protéines hétérologues des modèles animaux.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre :

albumine humaine,
chlorhydrate d'arginine,
glycine,
citrate de sodium et
chlorure de calcium.

Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

WILFACTIN ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même seringue à l'exception « du facteur VIII de coagulation dérivé du plasma produit par LFB BIOMEDICAMENTS », avec lequel une étude de compatibilité a été réalisée. Ce facteur VIII de coagulation n'est cependant pas commercialisé dans tous les pays.

Seuls les dispositifs d'injection en polypropylène autorisés doivent être utilisés, car l'adsorption du Facteur von Willebrand humain sur les surfaces internes de certains matériels d'injection peut être responsable de l'échec du traitement.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage extérieur afin de protéger ce médicament contre 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 + 5 mL de solvant en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle ou chlorobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert - boîte de 1.

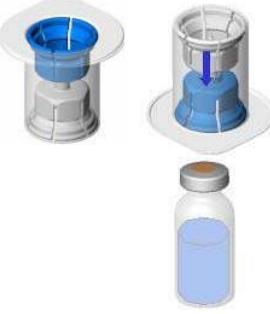
Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 10 mL de solvant en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert - boîte de 1.

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection + 20 mL de solvant en flacon (verre de type I ou de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle ou chlorobutyle) et d'une capsule de protection avec un système de transfert - boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Reconstitution :

Les règles d'asepsie en vigueur doivent être appliquées. Le système de transfert n'est utilisé que pour reconstituer le médicament, comme décrit ci-dessous. Il n'est pas destiné à l'administration du médicament au patient.

    	<ul style="list-style-type: none"> 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 maintenant 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
--	--

	<p>automatiquement dans le flacon de poudre. Maintenir l'ensemble et agiter doucement, d'un mouvement circulaire, pour dissoudre totalement le produit.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 poudre est généralement dissoute instantanément et devrait dissoudre en moins de 5 minutes.

Administration :

	<ul style="list-style-type: none"> Tenir le flacon de produit reconstitué verticalement, en vissant une seringue stérile sur le dispositif Mix2Vial. Aspirer 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 maximum de 4 mL/minute
---	--

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

Le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration avant administration. La solution obtenue est limpide ou légèrement opalescente, incolore ou faiblement jaunâtre.

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

LFB-BIOMEDICAMENTS
3, AVENUE DES TROPIQUES
ZA DE COURTABŒUF
91940 LES ULIS
FRANCE

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

- 585 101-0 ou 34009 585 101 0 6 : 5 g de poudre en flacon (verre) + 5 mL de solvant en flacon (verre) + un système de transfert-boîte de 1.
- 564 513-8 ou 34009 564 513 8 8 : 10 g de poudre en flacon (verre) + 10 mL de solvant en flacon (verre) + un système de transfert - boîte de 1.
- 585 102-7 ou 34009 585 102 7 4 : 20 g de poudre en flacon (verre) + 20 mL de solvant en flacon (verre) + un système de transfert-boîte de 1.

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

Date de première autorisation : 30 septembre 2003.

Date de dernier renouvellement : 19 mai 2009.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

30 janvier 2024.

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.