CLOTTAFACT

REFERENTIEL PROMOTIONNEL

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLOTTAFACT 1,5 g/100 mL, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fibrinogène humain.....1,5 g

pour 100 mL de solution reconstituée

Produit à partir de plasma de donneurs humains.

Excipients à effet notoire : Ce médicament contient du sodium (3 mmol (ou 69 mg) par flacon).

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

- Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les adultes, les adolescents et les enfants présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique ou en cas de chirurgie.
- En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que :
  - Augmentation de la consommation du fibrinogène associée à un saignement incontrôlé menaçant le pronostic vital dans les complications obstétricales, en situation chirurgicale ou en traumatologie.
  - Altération de la synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique sévère ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles de l'hémostase.

Posologie

Le dosage et la durée de la substitution dépendent de la sévérité des troubles, de la localisation, de l'étendue du saignement et de l'état clinique du patient.

La concentration plasmatique de fibrinogène doit être mesurée initialement, et surveillée régulièrement, pour déterminer la posologie et la fréquence d'administration adaptée à chaque individu. L'état clinique du patient et les autres thérapies de substitution utilisées feront l'objet d'une surveillance continue.

Les valeurs normales de fibrinogène circulant sont en moyenne de 1,5 à 4,5 g/L. La valeur critique de fibrinogène en dessous de laquelle une hémorragie peut apparaître est approximativement de 0,5-1,0 g/L.

En cas d'intervention chirurgicale majeure, une surveillance étroite du traitement par des tests de coagulation est nécessaire.

Déficits constitutionnels

L'objectif de la première injection est d'atteindre un taux de fibrinogène circulant supérieur à 1 g/L. Ce taux est à maintenir jusqu'au contrôle et à la stabilisation de l'hémostase, puis un taux au-dessus de 0,5 g/L est recommandé jusqu'à cicatrisation complète.

Formule de calcul pour la dose initiale :

quantité à injecter (g) = (taux à obtenir (g/L) - taux basal (g/L)) × 1/ taux de récupération (g/L)/(g/kg)× poids corporel (kg).

« 1/taux de récupération » est déterminé à partir du taux de récupération du patient* (voir section 5.2), ou si le taux de récupération est inconnu :
- 0,053 (g/kg)/(g/L) pour les enfants et adolescents <40 kg
- 0,043 (g/kg)/(g/L) pour les adultes et adolescents ≥40kg.

* Exemple pour le calcul du taux de récupération du patient et de la dose
Dans le cas d'un patient de 60 kg avec un taux de fibrinogène indétectable en basal et à 1,20 g/L 1 heure après l'injection de 0,060 g/kg de CLOTTAFACT :
- Le calcul du taux de récupération du patient est :
  1,20 (g/L) / 0,060 (g/kg) = 20,0 (g/L)/(g/kg)
- Le calcul de la dose pour une augmentation du taux à 1,0 g/L est :
  1,0 g/L x 1 / 20,0 (g/L)/(g/kg) [ou 0,050 (g/kg)/(g/L)] x 60 kg = 3 g.

En cas d'urgence si le taux basal de fibrinogène n'est pas disponible, la dose initiale recommandée est de 0,05 g/kg administré en intraveineux chez les adultes et adolescents ≥40 kg, et doit être majoré de 20-25% chez les enfants et adolescents <40 kg.

Population pédiatrique

Les données montrent que le taux de récupération et la demi-vie *in vivo* chez les enfants et les adolescents ayant un poids corporel <40 kg sont inférieurs à ceux des adultes et des adolescents ayant un poids corporel ≥40 kg (voir la rubrique 5.2). Par conséquent, lorsqu'il est inconnu, le taux de récupération individuel à utiliser, devra être adapté en fonction du poids corporel.

La posologie ultérieure (doses et fréquence des injections) sera adaptée à l'état clinique et au suivi biologique du patient.

Déficits acquis

Généralement, une dose initiale de 1 à 2 g est administrée, et éventuellement répétée. Dans les hémorragies aigues sévères obstétricales, des quantités plus importantes de fibrinogène (4 à 8 g) peuvent être nécessaires.

En cas d'urgence dans les hémorragies aiguës, si la concentration de fibrinogène n'est pas disponible, une dose initiale sera administrée et les doses suivantes seront adaptées aux concentrations disponibles dans l'intervalle.

Population pédiatrique

La posologie déterminée en fonction du poids corporel et de la situation clinique est généralement de 0,02 à 0,03 g/kg.

Mode d'administration

CLOTTAFACT 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 6.2 et 6.6.

CLOTTAFACT doit être injecté lentement par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution.

En situation clinique stable, le débit d'administration de CLOTTAFACT ne doit pas dépasser 4 mL/min. En situation d'hémorragie aiguë sévère, le débit d'administration peut atteindre 20 mL/min.

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

A chaque administration de CLOTTAFACT à un patient, le nom et le numéro de lot du produit doivent être enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Thrombo-embolie
Il existe un risque de thrombose, chez les patients traités pour un déficit acquis ou constitutionnel avec du fibrinogène humain particulièrement à forte dose ou à doses répétées. Les patients traités par du fibrinogène humain devront être surveillés étroitement pour détecter les signes ou symptômes de thrombose.

Le bénéfice potentiel du traitement par du fibrinogène humain devra être évalué en fonction du risque thromboembolique dans les situations suivantes : patients avec antécédents de maladie coronarienne ou infarctus du myocarde, avec une maladie hépatique, en péri ou post opératoire, chez les nouveau-nés ou les patients à risque d'événements thromboemboliques ou de coagulopathie intra vasculaire disséminée. Une étroite surveillance devra être observée.

L'hypofibrinogénémie acquise est associée à des concentrations plasmatiques basses de tous les facteurs (pas uniquement le fibrinogène) et inhibiteurs de coagulation. Par conséquent, l'utilisation de produits sanguins contenant des facteurs de coagulation devra être prise en considération. Une surveillance stricte de la coagulation est nécessaire.

Dans le traitement des hémorragies aiguës sévères, la prescription de CLOTTAFACT doit s'effectuer en association avec les mesures de réanimation adaptées à la situation clinique et biologique du patient.

Réactions allergiques ou anaphylactiques
En cas d'allergie ou de réaction de type anaphylactique l'administration devra être interrompue immédiatement. En cas de choc anaphylactique un traitement symptomatique adapté devra être instauré.

Taux de sodium
CLOTTAFACT contient au maximum 69 mg de sodium/flacon. Ceci est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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 humaine (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 (VHA) et le parvovirus B19. Une infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes immunodéficientes ou atteintes d'une augmentation de l'érythropoïèse (par exemple, d'une anémie hémolytique).
Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement du fibrinogène est recommandée.

Immunogénicité
En cas de traitement substitutif d'autres déficits constitutionnels avec des facteurs de coagulation, l'apparition d'anticorps peut être observée mais aucun cas n'a été rapporté à ce jour avec le fibrinogène.

Population pédiatrique
Les mêmes mises en garde et précautions d'emploi s'appliquent à la population pédiatrique.

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

Aucune interaction médicamenteuse avec CLOTTAFACT n'est connue à ce jour. Néanmoins, le mélange préalable avec d'autres produits ou médicaments est formellement déconseillé.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité du fibrinogène humain au cours de la grossesse n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés.

Néanmoins, l'expérience clinique dans les traitements des complications obstétricales suggère qu'aucun effet néfaste n'est attendu soit sur l'évolution de la grossesse, soit sur le développement du fœtus ou du nouveau-né.

Allaitement

L'innocuité du fibrinogène humain au cours de l'allaitement n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés.

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

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

4.8. Effets indésirables

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables présentés dans le tableau ci-dessous ont été rapportés à partir de données cliniques de 47 patients atteints d'un déficit constitutionnel en fibrinogène dans le cadre de trois études cliniques interventionnelles et d'une étude clinique non-interventionnelle de tolérance post autorisation de mise sur le marché (post-AMM). Dans ces études, 39 effets indésirables ont été rapportés chez 14/47 patients (29,8%) ayant reçu un total de 631 injections de CLOTTAFACT.

De plus, il inclut des effets indésirables rapportés chez 172 patients atteints d'un déficit acquis en fibrinogène dans le cadre d'une étude clinique interventionnelle et d'une étude non-interventionnelle de tolérance post-AMM. Dans ces études, 5 effets indésirables ont été rapportés chez 2/172 patients (1,2%) ayant reçu un total de 249 injections de CLOTTAFACT.

Au total, 44 effets indésirables ont été rapportés chez 16/219 patients (7,3%) ayant reçu un total de 880 injections de CLOTTAFACT.

Les effets indésirables sont présentés conformément à la classification MedDRA (Classes de système d'organes et termes préférentiels). Les fréquences ont été estimées par injection selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables observés dans la population adulte et pédiatrique

Système - Organe	Effets indésirables	Fréquence par injection
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques/anaphylactiques (dont choc anaphylactique, pâleur, vomissements, toux, baisse de la tension artérielle, frissons, urticaire)	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées Étourdissements	Fréquent Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	Peu fréquent
Affections vasculaires	Evènements thromboemboliques (dont thrombose veineuse profonde, thrombophlébite superficielle) (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme Embolie pulmonaire	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements*	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption érythémateuse Erythème Irritation cutanée Sueurs nocturnes	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Peu fréquent

**vomissements associés à des céphalées*

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

Population pédiatrique

Parmi les 47 patients inclus dans l'analyse de la tolérance pour le déficit constitutionnel en fibrinogène, 26 avaient moins de 18 ans, dont 21 âgés de moins de 12 ans et 10 âgés de moins de 6 ans. Le profil de tolérance global ne diffère pas entre les adultes et les enfants.

Parmi les 172 patients inclus dans l'analyse de la tolérance pour le déficit acquis en fibrinogène, 2 avaient moins de 18 ans (entre 12 et 17 ans). Le profil de sécurité ne diffère pas entre les adultes et les enfants.

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 cas de surdosage accidentel n'a été rapporté à ce jour, cependant un risque de complications thromboemboliques ne peut être exclu en raison des propriétés physiologiques du fibrinogène.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, code ATC : B02BB01.

Le fibrinogène humain (facteur I de coagulation) injecté se transforme en fibrine sous l'action de la thrombine, et, en présence de facteur XIII (FXIIIa) activé et d'ions calcium, forme un réseau de fibrine tridimensionnel, stable et élastique.

L'administration de fibrinogène humain induit une augmentation du taux plasmatique de fibrinogène et peut momentanément corriger l'altération de la coagulation des patients présentant un déficit en fibrinogène.

Trois études cliniques multicentriques, réalisées en ouvert, non contrôlées (une chez l'adulte, une chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant et une chez l'enfant) ont évalué la pharmacologie clinique, la sécurité et l'efficacité de CLOTTAFACT dans le déficit congénital en fibrinogène. De plus, une étude de tolérance post-AMM, non-interventionnelle, a inclus des adultes et patients pédiatriques. La partie « pharmacologie clinique » de chaque étude clinique (voir section 5.2) a inclus un total de 31 patients atteints d'afibrinogénémie recevant une dose unique fixe de 0,06 g/kg de CLOTTAFACT. Une normalisation des tests d'exploration globale de la coagulation (temps de céphaline activé [TCA] et temps de Quick [TQ]) a été obtenue avec un taux de fibrinogène circulant supérieur ou égal à 0,5 g/L. La variation de la fermeté maximale du caillot (MCF) entre avant et 1 heure après injection était de 6,3 mm chez les patients <40 kg de poids corporel et de 10,0 mm pour les patients ≥ 40 kg de poids corporel.

<u>Population adulte</u>

Dans l'ensemble des études dans le déficit congénital en fibrinogène, 19 patients ≥18 ans avec un âge médian de 30 ans (extrêmes 19-78 ans) ont été inclus dans des études d'efficacité soit pour un traitement à la demande soit pour chirurgie, et parmi lesquels 18 étaient atteints d'afibrinogénémie et un était atteint de dysfibrinogénémie. CLOTTAFACT a été administré pour :

- 74 épisodes hémorragiques non chirurgicaux chez 12 patients (dont 6 épisodes majeurs chez 3 patients) ;
- 24 interventions chirurgicales chez 8 patients (dont 8 interventions chirurgicales lourdes chez 5 patients).

La plupart (94,9%) des événements (93/98) ont été pris en charge avec une dose unique de CLOTTAFACT (0,050 g/kg pour épisodes hémorragiques et 0,055 g/kg pour interventions chirurgicales).

<u>Population pédiatrique</u>

L'efficacité clinique au cours des études interventionnelles a été analysée chez 20 patients de moins de 18 ans (entre 1 et 17 ans), atteints d'afibrinogénémie, qui ont reçu CLOTTAFACT dans 80 situations soit pour un traitement à la demande ou soit pour chirurgie.

Quatorze patients ont été traités avec CLOTTAFACT pour 55 épisodes de saignement et 15 patients ont été traités pour couvrir 25 chirurgies. La dose médiane par injection était de 0,064 g/kg en cas de saignement (poids moyen de 30 kg de la population traitée) et 0,069 g/kg en chirurgie (poids moyen de 26 kg de la population traitée). La majorité (90,0%) des situations (72/80) était résolue avec une seule dose de CLOTTAFACT.

Dans une étude post-AMM, 9 patients (incluant 4 enfants) ont reçu une prophylaxie au long cours pendant au moins 12 mois, à raison d'une dose médiane de 0,059 g/kg avec un intervalle médian de 7,6 jours entre deux administrations.

Chez les patientes présentant un syndrome hémorragique sévère du post-partum immédiat (hémorragies de la délivrance), une administration de 3 g de CLOTTAFACT a induit une augmentation du pouvoir coagulant plasmatique mesuré par thromboelastographie. Ce traitement a permis un contrôle de l'hémorragie et a évité de recourir aux traitements invasifs (embolisation ou ligature des artères utérines, hystérectomie) dans 75 % des cas.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Dans le plasma, la demi-vie biologique du fibrinogène est de 3 à 4 jours.

Le médicament est administré par voie intraveineuse et est immédiatement disponible dans le plasma à une concentration correspondant à la dose administrée.

Dans une étude de pharmacologie clinique, 14 patients adultes et adolescents atteints d'afibrinogénémie ont été évalués pendant 14 jours. Après la perfusion d'une dose de 0,06 g/kg de CLOTTAFACT, la moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique (%)) du taux de récupération *in vivo* était de 93,6 % (21). La concentration de fibrinogène mesurée en activité était maximale après 1 heure (1,4 g/L) (24), suivie par une lente décroissance exponentielle en une phase atteignant le seuil critique de fibrinogène de 0,5 g/L en environ 3 à 4 jours. Une analyse non-compartimentale a permis de déterminer la moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique (%)) de l'aire sous la courbe de 0 à l'infini à 114 g.h/L (23) et celle de la demi-vie à 69,3 heures (22). Le fibrinogène humain est largement retenu dans le compartiment vasculaire : la moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique (%)) du volume de distribution apparent était de 50,7 mL/kg (17).
Un modèle de pharmacocinétique de population intégrant des relations allométriques (poids corporel) a été développé à partir des données recueillies chez 31 patients atteints d'afibrinogénémie âgés de 1 à 48 ans : les paramètres dérivés du modèle sont présentés dans le Tableau 2. Les enfants et adolescents <40 kg de poids corporel ont présenté une clairance plus élevée, une demi-vie plus courte et une récupération plus faible mesurée 1 heure après injection que les adolescents et les adultes ≥40 kg.

Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de CLOTTAFACT (fibrinogène mesuré en activité) dérivés de l'analyse pharmacocinétique de population après injection de 0,06 g/kg, et du taux de récupération à 1 heure par groupe d'âge et poids corporel
Moyenne géométrique (CV géométrique (%))

	Patients <40 kg	**Patients ≥ 40 kg**	**Enfants ≤6 ans**	**Enfants 7 à 12 ans**	**Adolescents 13 à <18 ans**	**Adultes ≥18 ans**
Nombre de patients	12	19	6	8	3	14
$AUC_{0-\infty}$ (g.h/L)	81 (23)	133 (26)	74 (15)	93 (23)	144 (30)	136 (26)
Cl (mL/h/kg)	0,74 (23)	0,45 (25)	0,81 (15)	0,65 (23)	0,43 (27)	0,44 (25)
$t_{1/2}$ (h)	49,0 (12)	66,7 (19)	46,6 (10)	52,1 (10)	64,2 (10)	69,3 (20)
MRT (h)	70,7 (12)	96,2 (13)	67,3 (10)	75,2 (10)	92,6 (10)	100,0 (20)
V_{ss} (mL/kg)	52,2 (16)	43,2 (17)	54,4 (10)	48,6 (19)	39,5 (19)	43,8 (18)
Concentration de fibrinogène à 1 heure (g/L)	1,15 (20)	1,40 (22)	1,12 (14)	1,21 (24)	1,56 (27)	1,38 (23)
Taux de récupération à 1 heure (g/L per g/kg)	19,1 (20)	23,3 (21)	18,7 (14)	20,1 (24)	25,4 (24)	23,1 (22)

$AUC_{0-\infty}$: Aire sous la courbe de 0 à l'infini, Cl: clairance, $t_{1/2}$: demi-vie d'élimination, MRT : Temps de séjour moyen, V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre, CV = coefficient de variation

Chez les patientes présentant un syndrome hémorragique sévère du post-partum immédiat, une administration de 3 g de CLOTTAFACT conduit à une augmentation d'environ 20% des concentrations plasmatiques de fibrinogène, soit un taux de récupération de l'ordre de 14,0 [g/L]/[g/kg].

5.3. Données de sécurité préclinique

La substance active de CLOTTAFACT est un constituant normal du plasma humain et agit comme le fibrinogène physiologique.

Les données non cliniques issues des études de toxicité aiguë, de tolérance locale, de toxicité chronique, de mutagénicité et de potentiel thrombogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de reprotoxicité ou de cancérogénèse n'a été mise en œuvre.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : chlorhydrate d'arginine, isoleucine, chlorhydrate de lysine, glycine, citrate de sodium.
Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments et doit être administré avec une voie d'injection/perfusion séparée.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.

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 incolore de type I) muni d'un bouchon (bromobutyle) + 100 mL de solvant en flacon (verre de type II) muni d'un bouchon (bromobutyle) et d'une capsule de protection accompagnés d'un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et un nécessaire de perfusion muni d'un filtre de 15 µm- boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Reconstitution :

Respecter les règles d'asepsie habituelles.

- Si nécessaire, amener les deux flacons (poudre et solvant) à température ambiante.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de solvant (eau pour préparations injectables) et du flacon de poudre.
- Désinfecter la surface de chaque bouchon.
- Retirer le capuchon protecteur translucide du système de transfert et insérer à fond le biseau ainsi dégagé au centre du bouchon du flacon de solvant en opérant simultanément un mouvement de rotation.
- Retirer le deuxième capuchon protecteur de l'autre extrémité du système de transfert.
- Retourner le flacon de solvant et enfoncer rapidement l'extrémité libre du biseau au centre du bouchon du flacon de poudre afin de permettre le transfert du solvant vers la poudre.
  Veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- Pendant le transfert, diriger le jet du solvant sur toute la surface de la poudre et le long de la paroi du flacon en opérant un mouvement de rotation horizontale. Veiller à ce que la totalité du solvant soit transférée.
- A la fin du transfert, le vide est automatiquement cassé (air stérile).
- Retirer le flacon vide (solvant) avec le système de transfert.
- Agiter modérément par un mouvement de rotation doux pour éviter la formation de mousse, jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Le produit reconstitué doit être examiné visuellement avant administration, afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules. La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement.

Administration :

CLOTTAFACT doit être exclusivement administré par voie intraveineuse, en une seule fois et immédiatement après reconstitution sans dépasser 4 mL/min. En situations d'hémorragies sévères, le débit d'administration peut atteindre 20 mL/min.

L'utilisation d'une ligne de perfusion munie d'un filtre de 15 µm est obligatoire.

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 574 971 9 4 : Poudre en flacon + 100 mL de solvant en flacon munis de bouchons (bromobutyle) avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et un nécessaire de perfusion muni d'un filtre de 15 µm - boîte de 1.

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

Date de première autorisation : 05 mai 2009
Date de dernier renouvellement : 05 mai 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05 juillet 2021.

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 règlementation 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*.*

237119/6.0