

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

**Cofact 500 UI** poudre et solvant pour solution injectable.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cofact se présente sous forme de poudre pour solution injectable contenant un complexe prothrombique humain. Le produit contient théoriquement les Unités Internationales suivantes (UI) de facteurs de coagulation humains :

	Cofact 500 UI	Après reconstitution* (UI/ml)
Substances actives		
Facteur de coagulation II	280 – 700	14 – 35
Facteur de coagulation VII	140 – 400	7 – 20
Facteur de coagulation IX	500	25
Facteur de coagulation X	280 – 700	14 – 35
Autres substances actives		
Protéine C	222 – 780	11 – 39
Protéine S	20 – 160	1 – 8

*\*Après reconstitution avec 20 ml d'eau pour préparations injectables.*

La quantité totale de protéines par flacon de 500 UI est de 260 – 700 mg. L'activité spécifique du produit est  $\geq 0,6$  UI/mg, exprimée en tant qu'activité du facteur IX.

Les activités de tous les facteurs de coagulation ainsi que des protéines C et S (antigène) ont été testées conformément aux normes en vigueur de l'OMS ou de la Pharmacopée européenne.

#### Excipient(s) à effet notable

Après reconstitution, ce médicament contient 125 – 195 mmol de sodium/l, jusqu'à 89,6 mg de sodium par flacon de 500 UI.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est de couleur bleuâtre. Le solvant est un liquide transparent, incolore, exempt de particules visibles.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des hémorragies et prophylaxie périopératoire des hémorragies en cas de déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique, tels que les déficits dus à un traitement par

antagonistes de la vitamine K, ou en cas de surdosage des antagonistes de la vitamine K, lorsqu'une correction rapide du déficit s'avère nécessaire.

Traitement des hémorragies et prophylaxie périopératoire des hémorragies en cas de déficit congénital en tout facteur de coagulation vitamine K dépendant lorsque le produit de coagulation purifié spécifique n'est pas disponible.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Les recommandations de posologie communiquées ci-dessous sont d'ordre général uniquement. Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de la coagulation. La posologie et la durée de la thérapie de substitution dépendent de la gravité des troubles, de l'endroit et de la gravité de l'hémorragie ainsi que de l'état de santé clinique du patient.

La quantité et la fréquence d'administration doivent être calculées en fonction de chaque patient. La fréquence des prises doit être adaptée aux différentes demi-vies dans la circulation de chacun des différents facteurs de coagulation présents dans le complexe prothrombique (Cf. rubrique 5.2). Les paramètres de posologie propres à chaque individu ne peuvent être identifiés que sur la base de l'analyse régulière des niveaux plasmatiques individuels des facteurs de coagulation concernés, ou en fonction de tests généraux des niveaux du complexe prothrombique (temps de prothrombine, INR) et sur la base d'une surveillance permanente de l'état de santé clinique du patient.

En cas d'intervention chirurgicale majeure, il est essentiel de contrôler de manière rigoureuse la thérapie de substitution par le biais d'essais de coagulation (essais sur des facteurs de coagulation spécifiques et/ou tests généraux sur les niveaux du complexe prothrombique).

##### **Hémorragies et prophylaxie périopératoire des hémorragies en cas de traitement par antagonistes de la vitamine K**

La dose dépendra de l'INR avant traitement, de l'INR cible et du poids corporel. Les tableaux suivants indiquent les doses approximatives requises dans le cadre de la normalisation de l'INR pour des niveaux d'INR initiaux différents.

Les tableaux de posologie constituent uniquement des recommandations d'ordre général en matière de posologie et ne sauraient en aucun cas remplacer l'évaluation individuelle de la posologie adaptée à chaque patient ni la surveillance étroite de l'INR et autres paramètres de la coagulation pendant le traitement.

##### **Posologies recommandées de Cofact en ml pour obtenir un INR cible $\leq 2,1$**

INR initial / Poids corporel	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg.	40	40	40	30	30	30	20	20	X	X	X	X
60 kg.	50	50	40	40	30	30	30	20	X	X	X	X
70 kg.	60	50	50	50	40	40	30	30	X	X	X	X
80 kg.	60	60	60	50	50	40	40	30	X	X	X	X
90 kg.	60	60	60	60	50	50	40	30	X	X	X	X
100 kg.	60	60	60	60	60	50	40	40	X	X	X	X

**Posologies recommandées de Cofact en ml pour obtenir un INR cible  $\leq 1,5$**

INR initial Poids corporel	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50 kg.	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60 kg.	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30
70 kg.	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80 kg.	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90 kg.	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100 kg.	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

Les posologies sont calculées sur la base de la concentration de facteur IX dans Cofact, en raison de sa demi-vie relativement courte et de son faible rendement après perfusion comparativement aux autres facteurs de coagulation présents dans Cofact. Il est admis qu'une concentration plasmatique moyenne de facteur IX  $\geq 30\%$  suffit pour obtenir un INR  $\leq 2,1$  et  $\geq 60\%$  pour obtenir un INR  $\leq 1,5$ . Les quantités calculées sont arrondies au multiple de 10 ml le plus proche, avec une limite supérieure fixée à 60 ou 100 ml au total (Cf. tableaux ci-dessus). Les valeurs d'INR cible sont recommandées par la Fédération des services néerlandais de traitement de la thrombose et sont semblables aux recommandations britanniques et allemandes.

La correction d'une insuffisance de l'hémostase due à un antagoniste de la vitamine K persiste pendant une durée approximative de 6 à 8 heures. Toutefois, les effets de la vitamine K, en cas d'administration simultanée, sont habituellement obtenus en 4 à 6 heures. C'est la raison pour laquelle il n'est habituellement pas requis de répéter le traitement par complexe prothrombique humain en cas d'administration de vitamine K.

Ces recommandations étant empiriques et la récupération et la durée des effets pouvant être sujettes à certaines variations, il est indispensable que l'INR fasse l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement.

**Hémorragies et prophylaxie périopératoire en cas de déficit congénital en l'un des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K lorsqu'un produit contenant le facteur de coagulation spécifique n'est pas disponible :**

Le calcul de la posologie requise pour le traitement s'appuie sur les résultats empiriques selon lesquels approximativement 1 UI de facteur VII ou de facteur IX par kilo de poids corporel augmente l'activité plasmatique respectivement du facteur VII ou IX de 0,01 UI/ml, et 1 UI de facteur II ou X par kilo de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur II ou X de 0,02 et 0,017 UI/ml, respectivement.

La posologie d'un facteur spécifique administré s'exprime en Unités internationales (UI), correspondant à la norme OMS actuellement en vigueur pour chaque facteur. L'activité plasmatique d'un facteur de coagulation spécifique s'exprime soit sous la forme d'un pourcentage (se rapportant au plasma normal), soit en Unités internationales (en vertu de la norme internationale en vigueur pour le facteur de coagulation spécifique).

Une Unité internationale (UI) de l'activité d'un facteur de coagulation est équivalente à la quantité présente dans un ml de plasma humain normal.

Par exemple, le calcul de la posologie de facteur X requise repose sur l'observation empirique selon laquelle une unité internationale (UI) de facteur X par kilo de poids corporel augmente l'activité

plasmatique du facteur X de 0,017 UI/ml. La dose requise est calculée au moyen de la formule suivante :

**Nombre d'unités requises = poids corporel (kg) x augmentation de facteur X souhaitée (UI/ml) x 60**

Où 60 (ml/kg) correspond à l'inverse de la récupération estimée.

Si la récupération individuelle est connue, cette valeur doit être utilisée pour le calcul.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Cofact chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

#### Mode d'administration

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. Il convient d'administrer Cofact par voie intraveineuse.

Il est recommandé d'administrer le produit reconstitué à un débit d'environ 2 ml par minute.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Traçabilité**

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste expérimenté dans la prise en charge des troubles de la coagulation.

Il convient de n'administrer Cofact aux patients atteints d'un déficit acquis en facteurs de coagulation vitamine K dépendants (par exemple, induit par un traitement par antagonistes de la vitamine K) qu'en cas de nécessité de corriger rapidement le taux du complexe prothrombique, comme en cas d'hémorragie majeure ou d'intervention chirurgicale urgente. Dans les autres cas, une réduction de la dose de l'antagoniste de la vitamine K et/ou l'administration de vitamine K est habituellement suffisante.

Les patients recevant des antagonistes de la vitamine K peuvent se trouver dans un état d'hypercoagulabilité sous-jacente et la perfusion de complexe prothrombique humain est susceptible d'exacerber cet état.

En cas de déficit congénital en l'un des facteurs vitamine K dépendants, il convient d'utiliser un produit contenant le facteur de coagulation spécifique, sous réserve de sa disponibilité.

En cas de réaction allergique ou de type anaphylactique, l'injection/perfusion doit être immédiatement interrompue. En cas d'état de choc, il convient de mettre en œuvre un traitement médical standard de l'état de choc.

Cofact contient au maximum 448 mg de sodium par 100 ml, ce qui équivaut à 22 % au maximum de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS, qui est de 2 g de sodium par adulte. Ceci doit être pris en compte par les patients suivant un régime pauvre en sodium.

Les mesures de prévention standard des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection de donneurs, le dépistage, pour chaque don et pool plasmatique, des marqueurs spécifiques d'une infection et l'inclusion de procédures de fabrication efficaces pour l'inactivation/l'élimination des virus. Malgré ces mesures, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments dérivés du sang ou du plasma humain. Cette remarque est également applicable aux virus inconnus ou émergents et autres pathogènes.

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), le virus de l'hépatite C (VHC) et du virus non enveloppé de l'hépatite A (VHA). Les mesures prises peuvent avoir une efficacité limitée vis-à-vis d'autres virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. Une infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et les personnes immunodéficientes ou présentant une hausse de l'érythrocytose (par exemple, une anémie hémolytique).

Il convient d'envisager une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant de manière régulière/répétée des concentrés de complexe prothrombique dérivés du plasma humain.

Il existe un risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée lorsque des patients atteints d'un déficit congénital ou acquis sont traités par complexe prothrombique humain et, plus particulièrement, en cas de répétition de l'administration. Le risque peut être plus élevé lors du traitement d'un déficit isolé en facteur VII, les autres facteurs de coagulation vitamine K dépendants ayant des demi-vies plus longues et étant susceptibles de s'accumuler à des niveaux considérablement plus élevés que la normale.

Il convient de surveiller attentivement les patients recevant le complexe prothrombique humain afin de détecter tout signe ou symptôme de coagulation intravasculaire ou de thrombose. En raison du risque de complications thromboemboliques, il convient d'exercer une surveillance étroite lors de l'administration de complexe prothrombique humain à des patients ayant des antécédents de coronaropathie, à des patients atteints d'une maladie hépatique, à des patients devant subir ou ayant subi une intervention chirurgicale, à des nouveau-nés ou à des patients présentant un risque d'accident thromboembolique ou de coagulation intravasculaire disséminée. Dans chacune de ces situations, les avantages potentiels du traitement doivent être évalués par rapport aux risques que représentent ces complications.

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de Cofact en cas d'hémorragie périnatale due à un déficit en vitamine K du nouveau-né.

### **Excipients**

Cofact contient jusqu'à 448 mg de sodium par 100 ml, ce qui équivaut à un maximum de 22 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. A prendre en compte pour les patients suivant un régime à faible teneur en sodium.

### **Population pédiatrique**

Il existe trop peu de données disponibles pour recommander l'administration de Cofact chez les enfants et les adolescents.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les concentrés de complexe prothrombique humain neutralisent les effets d'un traitement par antagoniste de la vitamine K ; aucune interaction avec d'autres médicaments n'a cependant été observée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

L'innocuité de l'administration de complexe prothrombique humain pendant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été établie.

Des études effectuées chez l'animal ne sont pas adaptées à l'évaluation de l'innocuité de l'administration pendant la grossesse, le développement embryonnaire/foetal, l'accouchement ou le développement postnatal. C'est la raison pour laquelle le complexe prothrombique humain ne doit être administré pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas d'indication précise. Consulter la rubrique 4.4 pour des informations relatives au risque d'infection par le parvovirus B19 chez la femme enceinte.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables de Cofact.

Les effets indésirables présentés ont été rapportés au cours des études cliniques et lors de l'utilisation post-commercialisation de Cofact. Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (CSO et termes préconisés). La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

##### **Fréquence des effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA (CSO)</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique, hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Accident vasculaire cérébral, étourdissement	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Infarctus aigu du myocarde	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Événements thromboemboliques (embolie, thrombose veineuse profonde) ; voir rubrique 4.4	Fréquent
	Hypotension	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose, prurit, urticaire	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rougeur au niveau du site de perfusion, irritation au niveau du site de perfusion, tuméfaction au niveau du site de perfusion	Fréquence indéterminée
	Malaise	
Investigations	Anomalies de la fonction hépatique	Fréquence indéterminée

Il arrive qu'un traitement de substitution provoque la formation d'anticorps circulants, qui inhibent un ou plusieurs facteurs du complexe prothrombique humain. L'apparition d'une telle inhibition se manifeste par une réponse clinique faible, par exemple, des hémorragies persistantes.

Pour de plus amples informations sur les dangers liés 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 :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

L'utilisation de fortes doses de concentré de complexe prothrombique humain a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. C'est la raison pour laquelle le risque de développement de complications thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée est plus élevé en cas de surdosage.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteurs de coagulation IX, II, VII et X en association, code ATC : B02BD01.

Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X, qui sont synthétisés dans le foie grâce à la vitamine K, sont communément appelés complexe prothrombique. En plus des facteurs de coagulation, Cofact contient les protéines C et S vitamine K dépendantes et inhibitrices de la coagulation.

Le facteur VII est le zymogène du facteur VIIa (sérine protéase active), qui induit la voie extrinsèque de la coagulation. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa active les facteurs de coagulation IX et X, induisant dès lors la formation des facteurs Xa et IXa. Avec l'activation subséquente de la cascade de la coagulation, la prothrombine (facteur II) est activée et transformée en thrombine. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène est transformé en fibrine, qui provoque la formation de caillots. La formation normale de thrombine revêt également une importance vitale pour la fonction des plaquettes sur le plan de l'hémostase primaire.

Un déficit sévère isolé en facteur VII provoque une réduction de la formation de la thrombine ainsi qu'une tendance hémorragique due au caractère insuffisant de la formation de fibrine et de l'hémostase primaire. Un déficit isolé en facteur IX constitue l'un des cas d'hémophilie classique

(hémophilie B). Un déficit isolé en facteur II ou en facteur X est extrêmement rare, mais sous sa forme la plus sévère, il provoque une tendance hémorragique comparable à celle observée en cas d'hémophilie classique.

Les autres substances, les protéines C et S inhibitrices de la coagulation, sont également synthétisées par le foie. L'activité biologique de la protéine C est renforcée par la protéine S, qui est son cofacteur.

La protéine C activée inhibe la coagulation en inactivant les facteurs Va et VIIIa. La protéine S, à titre de cofacteur de la protéine C, renforce l'inactivation de la coagulation. Un déficit en protéine C est associé à un accroissement du risque de thrombose.

Un déficit acquis en facteurs de coagulation vitamine K dépendants survient lors de traitements par antagonistes de la vitamine K. Si le déficit s'aggrave, la tendance hémorragique devient sévère ; elle se caractérise alors par des hémorragies rétropéritonéales ou cérébrales plutôt que par des hémorragies musculaires et articulaires. Une insuffisance hépatique sévère provoque également une réduction sensible des taux des facteurs de coagulation vitamine K dépendants ainsi qu'une tendance hémorragique clinique, qui s'avère cependant souvent complexe en raison de conditions simultanément défavorables, telles qu'une mauvaise coagulation intravasculaire, un faible taux de plaquettes, un déficit en inhibiteurs de la coagulation et une fibrinolyse perturbée.

L'administration de complexe prothrombique humain provoque une hausse des concentrations plasmatiques des facteurs de coagulation vitamine K dépendants et peut corriger de manière temporaire le dysfonctionnement de la coagulation des patients souffrant d'un déficit en l'un ou plusieurs de ces facteurs.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les plages suivantes sur la demi-vie plasmatique des quatre facteurs de coagulation présents dans Cofact sont développées dans la littérature :

<u>Facteur de coagulation</u>	<u>Demi-vie</u>
Facteur II	40 - 60 heures
Facteur VII	4 - 6 heures
Facteur IX	18 - 25 heures
Facteur X	30 - 60 heures

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude expérimentale animale n'a été réalisée avec Cofact en dehors d'une étude réalisée chez des rats sur un éventuel effet hypotenseur (dont la présence n'a pas été avérée).

Des études toxicologiques ont été réalisées sur des animaux de laboratoire avec le TNBP et le Tween 80. Cofact contient au plus 0,4 µg de TNBP par UI de facteur IX et au plus 4 µg de Tween 80 par UI de facteur IX. Lorsque Cofact est administré aux doses recommandées, les quantités de TNBP et de Tween 80 reçues par un patient demeurent largement inférieures aux niveaux qui se sont avérés dangereux lors des expériences menées sur des animaux de laboratoire.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Poudre : citrate trisodique dihydraté, chlorure de sodium, antithrombine  $\leq 0,6$  UI/ml.

Solvant : eau pour préparations injectables.

## **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Cofact est compatible avec le matériel en polypropylène. Le traitement peut échouer suite à l'adsorption des facteurs de coagulation à la surface interne d'autres matériels d'injection/perfusion.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Après reconstitution, le médicament est physico-chimiquement stable pendant 3 heures à une température comprise entre 15 °C et 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Si le médicament n'est pas administré immédiatement après reconstitution, l'utilisateur est responsable de la durée et des conditions de conservation avant administration.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Avant sa date de péremption, le médicament peut être conservé, avant reconstitution, à une température maximale de 25 °C, pendant une durée maximale de 6 mois. Si le médicament n'est pas utilisé pendant cette période, il doit être jeté. Une fois que le médicament a été sorti du réfrigérateur, il ne doit pas y être replacé. La date à laquelle le médicament est sorti du réfrigérateur doit être notée sur l'emballage.

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Une boîte contient :

500 UI de poudre dans un flacon (verre de type I) avec un bouchon en caoutchouc (bromobutyle avec revêtement en polymère fluoré), scellé par un sceau en aluminium avec un opercule protecteur en plastique

20 ml de solvant dans un flacon (verre de type I) avec un bouchon en caoutchouc (bromobutyle avec revêtement en polymère fluoré), scellé par un sceau en aluminium avec un opercule protecteur en plastique

1 dispositif de transfert nextaro v (filtre de 15 µm)

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

*Instructions générales avec l'utilisation d'un dispositif de transfert nextaro v*

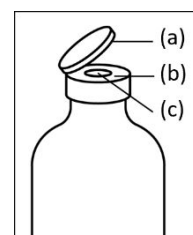
- La fraction protéique sèche doit être dissoute dans 20 ml d'eau pour préparations injectables. En cas de conservation entre 2 et 8 °C, il est nécessaire de porter les flacons de poudre et de solvant (eau pour préparations injectables) à température ambiante (15-25 °C) avant de dissoudre la préparation. Cette température doit être maintenue pendant la reconstitution. En cas de réchauffement au bain-marie, il convient de faire attention à ce que l'eau n'entre pas en contact avec les bouchons en caoutchouc ou les opercules protecteurs en plastique du flacon. La température de l'eau du bain-marie ne doit pas dépasser 37 °C.

## Summary of the Product Characteristics - French

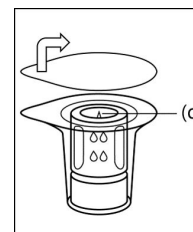
- Au cours de la procédure décrite ci-après, des mesures d'asepsie doivent être prises. Veiller à ce que les opercules protecteurs des flacons de poudre et de solvant soient retirés et que la collerette et les bouchons en caoutchouc soient désinfectés avec une solution antiseptique, puis laisser sécher avant d'ouvrir l'emballage du dispositif de transfert. Ne pas toucher les bouchons en caoutchouc des flacons de poudre et de solvant.
- En raison du vide dans le flacon de poudre, le solvant est automatiquement transféré dans le flacon de poudre.
- En règle générale, la poudre est entièrement dissoute en 10 minutes et donne une solution de couleur bleue. La solution doit être transparente ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solutions troubles ou présentant des dépôts. La solution doit être inspectée à l'œil nu pour vérifier qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle n'est pas décolorée avant d'être administrée.
- Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

### *Procédure avec l'utilisation d'un dispositif de transfert nextaro v*

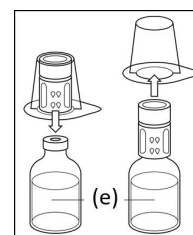
1. Retirer l'opercule protecteur (a) du flacon de solvant et celui du flacon de poudre. Désinfecter avec une solution antiseptique la collerette (b), y compris le bouchon en caoutchouc (c) des flacons de solvant et de poudre.



2. Ouvrir l'emballage du dispositif de transfert en décollant l'opercule et en le retirant complètement. Pour garder le dispositif de transfert stérile, le laisser à l'intérieur de l'emballage et ne pas toucher sa pointe (d).

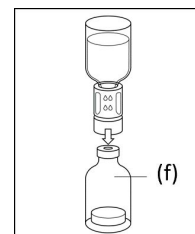


3. Placer le flacon de solvant sur une surface plane et propre et le maintenir fermement avec une main. Tout en conservant l'emballage extérieur autour du dispositif de transfert, placer la partie bleue du connecteur du dispositif de transfert au-dessus du flacon de solvant (e), puis appuyer fermement dans la lignée jusqu'à entendre un léger claquement. Ne pas tourner l'emballage extérieur pendant le processus de fixation.



4. Tout en maintenant le flacon de solvant, retirer avec précaution l'emballage extérieur du dispositif de transfert. Ne pas tourner l'emballage extérieur et veiller à laisser le dispositif de transfert fermement fixé au flacon de solvant.

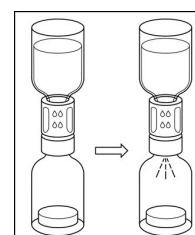
5. Placer le flacon de poudre (f) sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre le flacon de solvant auquel est fixé le dispositif de transfert, puis le retourner. Placer la partie blanche du connecteur du dispositif de transfert sur le flacon de poudre et appuyer fermement jusqu'à entendre un léger claquement. Ne pas tourner pendant le processus de fixation.



Remarque : le dispositif de transfert doit être fixé en premier au flacon de solvant, puis au flacon de poudre. Dans le cas contraire, le vide se perd et le transfert du solvant ne se fait pas.

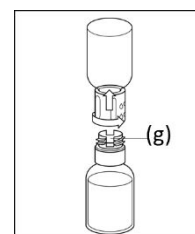
6. Le solvant s'écoulera automatiquement dans le flacon de poudre.

Attendre que le solvant soit complètement transféré. Maintenir le tout en place, c'est-à-dire le flacon de solvant, le dispositif de transfert et le flacon de poudre, et veiller à rester sur une surface plane pendant toute la durée du processus de transfert.

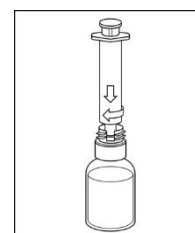


Une fois le solvant transféré, les deux flacons étant toujours attachés l'un à l'autre, faire doucement tourner le flacon de poudre jusqu'à ce que le produit soit complètement dissous. Pour éviter qu'une mousse se forme, ne pas agiter le flacon.

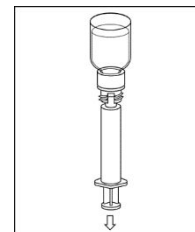
7. Une fois le transfert et la dissolution de la préparation terminés, maintenir la partie blanche et faire tourner la partie bleue connectée dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour dévisser l'ensemble et ainsi obtenir deux parties distinctes. Retirer et jeter la partie bleue avec le flacon vide. Ne pas toucher l'adaptateur Luer-Lock (g).



8. Tenir fermement le flacon de la solution reconstituée et fixer une seringue (d'au moins 20 ml) à l'adaptateur Luer-Lock (g) sur la partie blanche du dispositif de transfert.



9. Retourner le flacon et prélever la solution avec la seringue.



10. Une fois la solution transférée, tenir fermement le corps de la seringue (en maintenant le piston de la seringue vers le bas) et retirer la seringue de la partie blanche du dispositif de transfert. Jeter la partie blanche avec le flacon vide.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.  
Plesmanlaan 125

Summary of the Product Characteristics - French

NL-1066 CX Amsterdam  
Pays-Bas

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE : BE300036

LU : 2007090007

- 0463064 : 1\*1fl. poudre + 1\*1fl. solvant + 1 dispositif 20 ml

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

16 Juillet 2007 / 25 Décembre 2011

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 08/2024