

MONONINE 1000 UI/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion
Mentions Légales Complètes

1. DENOMINATION : MONONINE 1000 UI/ 10ml, poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque flacon contient nominalement : 1000 UI de facteur IX de coagulation humaine (FIX) Facteur IX de coagulation humaine 100 UI/ml MONONINE contient approximativement 100 UI/ ml de facteur IX après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparation injectable. L'activité (UI) est déterminée à l'aide d'une méthode de coagulation en un temps de la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique moyenne de MONONINE n'est pas inférieure à 190 UI/mg de protéine. Produit à partir du plasma de donneurs humains Excipient(s) à effet notoire connu : Sodium approximativement 66 mmol/l (1.5 mg/ml) Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE : Poudre et solvant pour solution injectable ou perfusion. Poudre blanche et claire, solvant pour solution pour injection ou perfusion

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques : Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

4.2. Posologie et mode d'administration : Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie. • **Posologie :** La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation et de l'ampleur de l'hémorragie et de l'état clinique du patient. Le nombre d'unités de facteur IX administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), calculées en accord avec la norme OMS pour le facteur IX. L'activité plasmatique du facteur IX est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à la norme internationale pour le facteur IX plasmatique). Une Unité Internationale (UI) d'activité facteur IX correspond à la quantité de facteur IX présente dans un ml de plasma humain normal. **Traitement à la demande :** Le calcul de la dose nécessaire de facteur IX repose sur l'observation empirique selon laquelle 1 UI de facteur IX par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur IX de 1,0 % par rapport à l'activité normale. La dose requise est calculée au moyen de la formule suivante : Nombre d'unités requises = poids corporel [kg] x augmentation de facteur IX souhaitée [% ou UI/dl] x 1,0 Dans les cas des accidents hémorragiques suivants, l'activité du facteur IX ne doit pas descendre sous le taux d'activité plasmatique indiqué (en % par rapport à la normale ou UI/dl) pour la période correspondante. Les tableaux suivants fournissent des indications concernant le dosage en cas d'hémorragies et de chirurgie :

Ampleur de l'hémorragie/ Type de procédure chirurgicale	Niveau de facteur IX requis (% ou UI/dl)	Fréquence des injections (heures)/Durée de la thérapie (jours)
Hémorragie		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou buccale.	20 – 40	Répéter toutes les 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique, représenté par l'arrêt des douleurs ou la cicatrisation.
Hémarthrose étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 – 60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures pendant 3 – 4 jours ou davantage, jusqu'à disparition de l'invalidité et de la douleur.
Hémorragies menaçant le pronostic vital	60 – 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition de la menace.
Chirurgie		
Mineure, y compris extraction dentaire	30 – 60	Toutes les 24 heures, au minimum pendant 1 jour, jusqu'à cicatrisation
Majeure	80 – 100 (pré- et postopératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation adéquate de la plaie, puis poursuivre la thérapie au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir une activité du facteur IX entre 30 % et 60 % (UI/dl).

Niveau de facteur IX souhaité pour l'hémostase	40 – 100 % (ou UI/dl)
Dose de charge initiale pour atteindre le niveau souhaité	Bolus unique de 90 UI par kg (intervalle 75 – 100 UI/kg) de poids corporel ou posologie déterminée par la pharmacocinétique
Fréquence d'administration	Perfusion IV continue, en fonction de la clairance et des taux de facteur IX mesurés
Durée du traitement	Jusqu'à 5 jours, un traitement supplémentaire peut être nécessaire en fonction de la nature de la chirurgie

Prophylaxie : Pour la prophylaxie à long terme contre les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B sévère, les doses usuelles sont de 20 à 40 UI de facteur IX par kg de poids corporel à des intervalles de 3 à 4 jours. Dans certains cas, en particulier chez les patients plus jeunes, des intervalles posologiques plus courts ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Pendant la durée du traitement, il est recommandé d'effectuer des dosages du facteur IX plasmatique afin d'ajuster les doses à administrer et la fréquence des perfusions. Une surveillance étroite du traitement de substitution au moyen de bilans de la coagulation (activité plasmatique du facteur IX) est indispensable, en particulier dans le cas d'interventions chirurgicales majeures. La réponse à l'administration de facteur IX peut varier selon les patients, avec des valeurs différentes de la récupération in vivo et avec différentes valeurs de la demi-vie. Voir également rubrique 4.4. **Patients non préalablement traités :** La sécurité et l'efficacité de MONONINE chez les patients préalablement traités n'ont pas encore été établies.

Population pédiatrique : La posologie chez les enfants est basée sur le poids corporel et est donc généralement basé sur les mêmes lignes directrices que pour les adultes. La fréquence d'administration doit toujours être orientée par l'efficacité clinique dans chaque cas individuel. **Mode d'administration :** Pour l'injection intraveineuse. Reconstituer le produit comme décrit à la rubrique 6.6. Avant administration, la préparation doit être amenée à la température ambiante ou corporelle. MONONINE doit être administré par voie intraveineuse, lentement, de manière à pouvoir surveiller l'éventuelle survenue d'une réaction immédiate. En cas de survenue d'une réaction paraissant liée à l'administration de MONONINE, la perfusion devra être ralentie ou interrompue, selon l'état clinique du patient (voir également rubrique 4.4). **Injection intraveineuse unique :** Piquer la veine avec le set de perfusion fourni. Relier la seringue à l'extrémité luer-lock du dispositif. Injecter lentement par voie intraveineuse à un débit confortable pour le patient (max. 2 ml/min). **Perfusion continue :** MONONINE doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables comme décrit en rubrique 6.6. Après reconstitution, MONONINE peut être administré sous perfusion continue non diluée à l'aide d'une seringue électrique. L'activité de la solution reconstituée, non diluée de MONONINE est d'environ 100 UI/ml. Une solution diluée est obtenue de la façon suivante : Diluer la solution reconstituée et filtrée par transfert d'une quantité appropriée de MONONINE dans le volume souhaité de sérum physiologique de manière aseptique. Pour les dilutions jusqu'à 1 : 10 (concentration de 10 UI de facteur IX/ml), l'activité du facteur IX reste stable jusqu'à 24 heures. Une diminution de l'activité facteur IX peut apparaître pour des facteurs de dilution plus importants. L'activité facteur IX doit être surveillée afin de maintenir le taux sanguin souhaité. Exemple pour diluer 1000 UI de solution MONONINE reconstituée :

Activité souhaitée après dilution	10 UI/ml	20 UI/ml
Volume de solution reconstituée de MONONINE	10,0 ml	10,0 ml
Volume de sérum physiologique nécessaire	90,0 ml	40,0 ml

Facteur de dilution	1 : 10	1 : 5
---------------------	--------	-------

L'utilisation de poches et de tubulures IV en chlorure de polyvinyle (PVC) est recommandée. Mélanger soigneusement et vérifier l'absence de fuites au niveau de la poche. Il est recommandé de remplacer les poches par une nouvelle solution diluée de MONONINE toutes les 12 – 24 heures. Le débit recommandé pour la perfusion continue de MONONINE destinée à maintenir un niveau stable de facteur IX d'environ 80 % est de 4 UI/kg de poids corporel/heure, mais il peut varier en fonction du profil pharmacocinétique du patient et du niveau du facteur IX que l'on souhaite atteindre. Chez les patients dont la clairance du facteur IX est connue, le débit de perfusion peut être calculé pour un patient donné. Débit (UI/kg de poids corporel/h) = Clairance (ml/h/kg de poids corporel) × augmentation souhaitée du facteur IX (UI/ml). La tolérance et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été étudiées pour les perfusions continues (voir rubrique 4.4). C'est pourquoi, chez l'enfant et l'adolescent, la perfusion continue de MONONINE sera envisagée seulement si les données pharmacocinétiques pré-chirurgicales (à savoir récupération progressive et clairance) sont disponibles pour le calcul de la dose et si les taux sont soigneusement surveillés en périopératoire.

4.3. Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants. Allergie connue aux protéines murines. Risque élevé de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée (voir également rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Hypersensibilité : Comme tout produit intraveineux à base de protéines, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec MONONINE. Le produit contient des traces de protéines murines (l'anticorps monoclonal murin utilisé dans son procédé de purification). Bien que les taux de protéines murines soient extrêmement faibles (≤ 50 ng de protéines murines/100 UI), la perfusion de telles protéines peut théoriquement induire des réponses d'hypersensibilité. Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, les patients doivent être prévenus de la nécessité d'arrêter immédiatement le produit et de contacter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité tels qu'urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension, et anaphylaxie. En cas de choc, le traitement médical habituel de l'état de choc doit être observé. Une dose standard de 2000 UI de MONONINE contient jusqu'à 30.36 mg de sodium. Ceci est à prendre en considération en cas de régime hyposodé contrôlé.

Inhibiteurs : Après un traitement répété par un facteur IX de coagulation humain, les patients doivent être surveillés afin de prévenir le développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs), qu'il convient de quantifier en Unités Bethesda (UB) à l'aide d'un test biologique approprié. La littérature a montré une corrélation entre la présence d'un inhibiteur du facteur IX et certaines réactions allergiques. C'est pourquoi il convient de rechercher chez les patients présentant des réactions allergiques la présence d'un inhibiteur. Il doit être noté que les patients ayant des inhibiteurs du facteur IX peuvent présenter un risque accru d'anaphylaxie lors d'injection ultérieure de facteur IX. Etant donné le risque de réactions allergiques avec les concentrés de facteur IX, les premières administrations de facteur IX doivent, si le médecin traitant le juge opportun, être effectuées sous surveillance médicale avec possibilité de prise en charge des réactions allergiques. Thromboembolie : En raison du risque potentiel de complications thromboemboliques, une surveillance clinique destinée à détecter les signes précoces de coagulopathie thrombotique ou de coagulation de consommation devra être initiée à l'aide de tests biologiques appropriés lors de l'administration de ce produit chez des patients atteints d'affection hépatique, en période postopératoire, chez les nouveau-nés ou chez les patients présentant un risque de phénomène thrombotique ou de CIVD. Dans chacune de ces situations, le bénéfice du traitement par MONONINE doit être évalué par rapport au risque de ces complications. Événements cardiovasculaires : Chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires existants, le traitement de substitution avec FIX peut augmenter le risque cardio-vasculaire. Complications liées au cathéter : Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte. Sécurité virale : Les mesures standard 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 de donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection/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 comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus d'immunodéficience acquise (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), et des virus non enveloppés tels que le virus de l'hépatite A (VHA) et le Parvovirus B19. Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation est recommandée. Population pédiatrique : La mise en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants. Il n'existe pas de données sur la tolérance et l'efficacité des perfusions continues chez les enfants, en particulier le risque de développement d'inhibiteurs est inconnu (voir rubrique 4.2).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Aucune interaction du facteur IX de coagulation humain avec d'autres médicaments n'a été rapportée. Il n'existe que peu de données sur l'utilisation de l'acide ϵ -amino caproïque à la suite d'une perfusion initiale de MONONINE dans la prévention ou le traitement de saignements oraux consécutifs à des traumatismes ou à des interventions stomatologiques telles que des extractions dentaires.

4.6. Grossesse et allaitement : Les études sur la reproduction animale n'ont pas été conduites avec le facteur IX. **Grossesse et allaitement :** Etant donné la faible fréquence de l'hémophilie B chez la femme, aucune expérience n'est disponible sur l'utilisation de facteur IX pendant la grossesse et l'allaitement. C'est pourquoi, le facteur IX ne doit être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue. **Fertilité :** Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité.

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 : Les effets indésirables suivants sont issus du suivi post-marketing ainsi que des revues de la littérature. Résumé du profil de sécurité : Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure: angioedème, brûlure et picotement au site de perfusion, frissons, rougeurs, urticaire généralisée, céphalées, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, respiration sifflante) ont été rarement observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris le choc). Dans certains cas, ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère, et ils ont eu lieu en association temporelle étroite avec le développement d'inhibiteurs du facteur IX (voir également rubrique 4.4). Un syndrome néphrotique a été très rarement rapporté après induction d'une tolérance immunitaire chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs du facteur IX et des antécédents de réaction allergique. Les patients atteints d'hémophilie B peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) au facteur IX. Si de tels inhibiteurs apparaissent, la neutralisation de ces anticorps va se manifester par une réponse clinique insuffisante. Dans de tels cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé dans l'hémophilie. Il y a un risque potentiel d'épisodes thromboemboliques après l'administration de facteur IX, avec un risque plus élevé pour les préparations de faible pureté. L'utilisation de produits de faible pureté du facteur IX a été associée à des cas d'infarctus du myocarde, de coagulation intravasculaire disséminée, de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire. L'utilisation du facteur IX de haute pureté est rarement associée à de tels effets secondaires. Tableau récapitulatif des effets indésirables : Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés). Les fréquences ont été estimées d'après la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA SOC	Effets indésirables	Fréquence
Affections rénales et urinaires	Syndrome néphrotique	Très rare
Affections vasculaires	Episodes thromboemboliques	Inconnu
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Fièvre	Rare
Affection du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions allergiques)	Rare
Affections du sang et du système lymphatique	FIX inhibition	Très rare

Description de certains effets indésirables : Lors d'une étude clinique, 2 patients non préalablement traités (PUPs) sur 51 (4 %) ont développé des inhibiteurs, et chez l'un de ces patients, cela a été associé, à deux reprises, à une réaction de type anaphylactique. Pour les informations relatives à la sécurité virale, voir rubrique 4.4. Population pédiatrique : La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont attendus pour être les mêmes chez les enfants que dans tous les groupes de population. 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.ansm.sante.fr

4.9 Surdosage : Aucun symptôme de surdosage par le facteur IX de coagulation humain n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques : facteur IX de coagulation sanguine. Code ATC : B02BD04. Le facteur IX est une glycoprotéine monocaténaire dont le poids moléculaire est d'environ 68 000 daltons. Il s'agit d'un facteur de coagulation dépendant de la vitamine K et synthétisé par le foie. Le facteur IX est activé par le facteur XIa dans la voie intrinsèque de la coagulation et par le complexe facteur VII/facteur tissulaire dans la voie extrinsèque. Associé au facteur VIII activé, le facteur IX activé active le facteur X. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Celle-ci convertit à son tour le fibrinogène en fibrine, permettant la formation du caillot. L'hémophilie B est une affection héréditaire de la coagulation sanguine, liée au sexe, due à un taux plasmatique de facteur IX diminué et qui entraîne des hémorragies importantes dans les articulations, les muscles ou les organes internes, soit spontanément soit à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement substitutif permet d'augmenter le taux plasmatique de facteur IX de façon à corriger temporairement la déficience en facteur ainsi que la tendance aux hémorragies. Après reconstitution selon les recommandations (voir 6.6), la solution obtenue est une préparation limpide et incolore, isotonique et de pH neutre, dont l'activité facteur IX est environ 100 fois supérieure à celle contenue dans le même volume de plasma.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : Une perfusion courte de MONONINE chez 38 patients atteints d'hémophilie B (étude de récupération) a montré une récupération moyenne progressive de 1,71 UI/dl par UI/kg de poids corporel (intervalle 0,85-4,66). La demi-vie terminale moyenne dans un sous-groupe de 28 patients était de 14,9 heures (intervalle 7,2 à 22,7). Les paramètres pharmacocinétiques de MONONINE ont également été déterminés chez 12 patients (chirurgie) avant traitement par perfusion continue de MONONINE.

Paramètre	Etude de récupération (n = 38) Moyenne (intervalle)	Chirurgie (n = 12) Moyenne (intervalle)
Récupération progressive (UI/dl par UI/kg)	1,71 (0,85 – 4,66)	1,21 (0,83 – 1,60)
Demi-vie terminale (h)	14,9 (7,2 – 22,7) ++	16,4 (8,7 – 36,6)
Demi-vie initiale+++ (h)	n.d.	2,46 (0,34 – 6,2)
Aire sous la courbe+ (h × kg/ml)	n.d.	0,254 (0,147 – 0,408)
Volume à l'état d'équilibre (ml/kg)	n.d.	111 (77 – 146)
Clairance (ml/h/kg)	n.d.	4,27 (2,45 – 6,78)
Durée moyenne de présence (h)	n.d.	27,4 (17,7 – 42,6)

+ Standardisé à 1 UI/kg ; n.d : non disponible ; ++ Déterminé à partir d'un sous-groupe de 28 patients ; +++ Données provenant uniquement de 4 patients sur 12. Les 8 autres patients suivirent un modèle mono-compartimental. Un procédé de distribution de MONONINE observé uniquement occasionnellement. **Population pédiatrique :** Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients ayant moins de 12 ans.

5.3. Données de sécurité préclinique : Le facteur IX de coagulation humain est un constituant normal du plasma et se comporte comme le facteur IX endogène. Une étude de toxicité après dose unique a été jugée sans intérêt car des doses plus fortes peuvent entraîner une surcharge. La production d'anticorps contre les protéines hétérologues (humaines) rend infaisable l'étude de la toxicité à doses répétées chez l'animal. Puisque l'expérience clinique n'évoque aucun effet tumorigène ou mutagène du facteur IX de coagulation plasmatique humain, il n'a pas été considéré comme pertinent de mener des études expérimentales, notamment sur des espèces hétérologues.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients : Histidine, mannitol, chlorure de sodium, HCl ou NaOH (en petite quantité pour ajustement du pH). Solvant fourni : Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités : Ce médicament ne doit être mélangé avec d'autres médicaments, solvants et diluants, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.1 et du sérum physiologique.


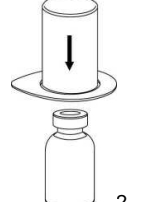
6.3. Durée de conservation : 2 ans


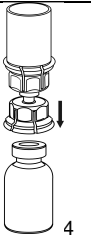
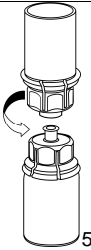


La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à ≤25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué devra être utilisé immédiatement. Après Suivant la dilution de la solution reconstituée de MONONINE (jusqu'à 1 : 10), la stabilité jusqu'à 24 heures a été démontrée.

6.4. Précautions particulières de conservation : Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière. Au cours de sa durée de conservation le produit (lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur) peut être conservé à température ambiante (jusqu'à + 25 °C) jusqu'à un mois sans être réfrigéré à nouveau pendant cette période. La date de transfert à température ambiante et la fin de la période d'un mois doivent être enregistrées sur l'emballage extérieur. A la fin de cette période, le produit doit être utilisé ou éliminé.

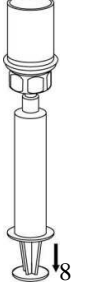
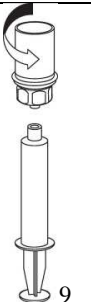
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur : • **Emballages primaires :** 1000 UI de poudre et 10 ml de solvant en flacons (verre type I) avec bouchons (caoutchouc en chlorobutyl). **Présentation :** Une boîte de 1000 UI contient : 1 flacon contenant 10 ml d'eau pour préparations injectables. Une boîte de dispositif contient : 1 dispositif de transfert 20/20 avec filtre, 1 seringue jetable de 10 ml, 1 nécessaire de ponction veineuse, 2 tampons alcoolisés, 1 pansement non stérile.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation : • **Instructions générales :** La reconstitution et le prélèvement doivent être faits sous conditions aseptiques. Habituellement la solution est limpide ou légèrement opalescente. Le produit reconstitué doit être contrôlé visuellement après filtration/prélèvement (voir ci-dessous) et avant administration pour y déterminer la présence éventuelle de particules de matière ou un jaunissement. N'utilisez pas de solutions troubles ou contenant des résidus (dépôts/particules). • **Reconstitution :** Amener le solvant à température ambiante. Retirer la capsule des flacons du solvant et du produit puis appliquer une solution antiseptique sur les bouchons et laisser sécher avant d'ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial.

	<p>1. Ouvrez l'emballage Mix2vial en enlevant le couvercle. Ne retirez pas la Mix2vial de l'emballage blister!</p>
	<p>2. Placez le flacon de solvant sur une surface plane, propre et le maintenir fermement. Prenez le dispositif Mix2Vial à travers son emballage et pousser la pointe de l'extrémité de l'adaptateur bleu tout droit à travers le flacon de solvant bouchon.</p>

 <p>3</p>	<p>3. Retirez délicatement l'emballage blister du Mix2Vial en tenant à la jante, et en tirant verticalement vers le haut. Assurez-vous que vous ne tirez loin l'emballage blister et pas le Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Placez le flacon de produit sur une surface plane et ferme. Retourner le flacon de solvant avec le Mix2Vial ci-joint et pousser la pointe de l'extrémité de l'adaptateur transparent vers le bas à travers le bouchon du flacon de poudre. Le solvant s'écoule automatiquement dans le flacon de produit.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Avec une part de saisir le côté du produit de la Mix2Vial et avec l'autre main saisir le solvant côté et dévisser dans le sens des aiguilles d'une montre l'ensemble soigneusement en deux morceaux. Jeter le flacon de solvant avec l'adaptateur Mix2Vial bleu ci-joint.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Agitez doucement le flacon de produit avec l'adaptateur transparent fixé avant que la matière est complètement dissous. Ne secouez pas.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Aspirez de l'air dans une seringue stérile vide. Bien que le flacon de produit reconstitué verticalement, visser la seringue au raccord Mix2Vial's Luer Lock en vissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Injecter de l'air dans le flacon de produit.</p>

Prélèvement et mode d'administration :

 <p>8</p>	<p>8. Tout en maintenant le piston de la seringue appuyé, retourner l'ensemble et prélever la solution dans la seringue en tirant doucement sur le piston.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir le corps de la seringue fermement (en maintenant le piston de la seringue dirigé vers le bas) et séparer l'adaptateur Mix2vial transparent de la seringue en dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.</p>

Administrer immédiatement par injection intraveineuse lente ou par perfusion (voir rubrique 4.2). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AMM : CSL Behring GmbH - Emil-von-Behring-Strasse 76 - 35041 Marburg - Allemagne. **Information médicale, Pharmacovigilance et numéro du centre d'appel d'urgence : CSL Behring S.A.** - 7/11 quai André Citroën – 75015 Paris – France. Tel : 01.53.58.54.00. Fax : 01.53.58.56.83 Mail : infomedfrance@cslbehring.com.

8. NUMERO D'AMM : ■ MONONINE 1000 : 559 772-9 ou 34009 559 772 9 2 : poudre en flacon (verre de type I) + 10 ml de solvant en flacon (verre de type I) munis de bouchons (caoutchouc), cerclage (aluminium) et disque (plastique flip-off) avec un dispositif de transfert 20/20 avec filtre, une seringue à usage unique de 10 ml, un nécessaire de ponction veineuse, 2 tampons alcoolisés, un pansement non stérile.

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : novembre 2016.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I. Agréé aux Collectivités. Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, inclus). La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. TR : MONONINE 1000 UI/10 ml : 648,000 Euros. MNNC170704

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé www.ansm.sante.fr.

CSL Behring s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments. Dans ce cadre, nos collaborateurs en charge de la promotion de nos médicaments délivrent une information éthique, favorisant le bon usage et respectueuse des exigences déontologiques, notamment l'organisation de leurs visites, qui suit scrupuleusement vos règles en la matière. Ils respectent les dispositions réglementaires applicables aux avantages offerts et à l'interdiction de remise d'échantillons.

Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale par mail à l'adresse : infomedfrance@cslbehring.com.

CSL Behring a l'obligation de rendre publiques les conventions conclues avec les professionnels de santé, les étudiants et les associations les représentant, ainsi que tous les avantages d'un montant minimal de dix euros TTC sur www.transparence.sante.gouv.fr.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par CSL Behring destiné à la gestion et au suivi de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, la conduite d'enquêtes, ainsi que le respect du dispositif « anti-cadeaux » et la transparence des liens. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement de vos données, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès : infomedfrance@cslbehring.com ou 7-11 quai André Citroën 75015 Paris.

Pour une information complète sur les modalités de traitement de vos données (destinataires, transferts hors UE, durée de conservation, etc.) :

