

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atenativ 500/1000 UI.
Poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Antithrombine III humaine

Atenativ se présente sous forme de poudre et solvant pour solution pour perfusion. Sa teneur en antithrombine III humaine est de 500 UI ou 1000 UI par flacon.

Le concentré contient environ 50 UI/ml d'antithrombine III humaine après reconstitution avec 10 ml ou 20 ml d'eau pour préparations injectables (Ph. Eur.).

L'activité (UI) est définie d'après le dosage chromogène de la Pharmacopée Européenne.
L'activité spécifique d'Atenativ s'élève à environ 2,8 UI/mg de protéines.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion
Atenativ se présente sous forme de poudre lyophilisée ou d'une masse légèrement granuleuse, de couleur blanche ou jaune pâle. Le solvant est de l'eau pour préparations injectables.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de substitution chez les patients souffrant d'un déficit congénital en Antithrombine III, en prophylaxie des thromboembolies lors d'une intervention chirurgicale, de la grossesse ou d'un accouchement, en traitement thérapeutique en cas de thromboembolie et de Coagulation Intravasculaire Disséminée (coagulopathie de consommation).
- Diminution de synthèse de l'antithrombine III et coagulation intravasculaire disséminée par exemple dans les cas suivants:
 - saignement gastro-intestinal dans la cirrhose du foie, et
 - administration planifiée de concentrés de complexe prothrombique.
- Coagulation Intravasculaire Disséminée, par exemple lors d'une septicémie ou d'une embolie amniotique.
- Hémodialyse.
- Plasmaphérèse.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfants et adolescents

Il n'existe pas de données disponibles

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de patients souffrant d'un déficit en antithrombine III.

En cas de déficit congénital en antithrombine III, la posologie doit être adaptée individuellement à chaque patient en tenant compte des antécédents familiaux relatifs à des événements thromboemboliques, de ses facteurs de risques réels et des examens biologiques.

En cas de déficit acquis, la dose et la durée du traitement de substitution dépendent du taux plasmatique d'antithrombine III, des signes d'augmentation de la consommation, de la maladie sous-jacente et de la sévérité des symptômes cliniques. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des examens biologiques et de l'évaluation médicale par le médecin.

Le nombre d'unités d'antithrombine III administrées est exprimé en unités internationales (UI) conformément à la norme actuelle de l'OMS applicable aux produits à base d'antithrombine III. L'activité de l'antithrombine III dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) soit en Unités Internationales (conformément à la norme internationale pour l'antithrombine III dans le plasma).

Une unité internationale d'antithrombine III est équivalente à la quantité de l'Antithrombine III présente dans 1 ml de plasma humain normal. Cette concentration est définie comme égale à 100 %. Une UI d'antithrombine III /kg de poids corporel augmente le taux d'antithrombine III dans le plasma d'environ 1%.

Le calcul de la posologie requise est basé sur la formule suivante:

Nombre d'unités (dose) = poids corporel (kg) X (valeur cible - activité réelle de l'antithrombine III (%)).

L'activité de l'antithrombine III initiale dépend de l'état clinique. La dose doit être choisie de manière à atteindre le taux d'antithrombine III souhaité et à maintenir un niveau d'activité efficace. La dose doit être définie après détermination des valeurs biologiques de l'activité de l'antithrombine III. Ces déterminations doivent être effectuées deux fois par jour jusqu'à stabilisation du patient, puis une fois par jour et toujours avant la perfusion suivante. En cas d'adaptation de la posologie, il faut tenir compte à la fois de l'augmentation du renouvellement de l'antithrombine et des paramètres cliniques. L'activité de l'antithrombine III doit être maintenue au-dessus de 80% pendant toute la durée du traitement, pour autant que la situation clinique ne nécessite pas des taux d'antithrombine III différents.

La dose initiale habituelle en cas de déficit congénital en antithrombine III humaine est de 30 à 50 UI/kg.

Par la suite, la posologie, la fréquence et la durée du traitement doivent être adaptées aux valeurs biologiques et à la situation clinique.

Mode d'administration

Dissoudre la poudre dans le solvant. La solution doit être administrée par voie intraveineuse lente. Le débit de perfusion recommandé est de 50 UI./min. Il ne doit pas dépasser 100 UI./min. Pour des informations sur la reconstitution du médicament avant utilisation, voir section 6.6.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

D'après les résultats des essais cliniques, l'utilisation d'antithrombine III n'est pas recommandée dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né prématuré (IRDS).

Comme avec tout produit à base de protéines administré par voie intraveineuse, des réactions allergiques peuvent se produire. Les patients doivent être étroitement surveillés et observés attentivement pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter l'apparition d'éventuels symptômes. Les patients doivent être informés des signes précoces d'une réaction allergique incluant urticaire, urticaire généralisée, sensation d'oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et réactions anaphylactiques. Si de tels symptômes apparaissent après administration de la perfusion, les patients doivent contacter leur médecin.

En cas de choc, un traitement médical standard doit être instauré.

Les mesures standard pour prévenir les infections par des agents infectieux résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humains incluent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur les dons individuels et les mélanges de plasma et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humains, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus et aux autres agents pathogènes inconnus ou émergents.

Les procédés utilisés se sont révélés efficaces contre les virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC et contre le virus non enveloppé VHA.

L'efficacité de ces procédés dans le cas du parvovirus B19 pourrait être limitée.

Les infections à Parvovirus B19 peuvent avoir des conséquences graves pour les femmes enceintes (infection fœtale), les sujets immunodéprimés ou les patients présentant un renouvellement accéléré des globules rouges (p. ex. anémie hémolytique).

En principe, la vaccination contre les hépatites A et B est recommandée chez les patients recevant régulièrement/à plusieurs reprises des préparations plasmatiques humaines.

L'attention est attirée sur les obligations de documentation, en vertu de la Loi sur les Transfusions.

Surveillance clinique et biologique en cas d'utilisation concomitante d'antithrombine III et d'héparine:

- Pour adapter la posologie de l'héparine et éviter une hypocoagulabilité excessive, des contrôles du degré d'anticoagulation (TCA) et le cas échéant de l'activité anti-facteur xa doivent être réalisés régulièrement, à intervalles rapprochés et en particulier au cours des premières minutes/heures qui suivent le début de l'administration de l'antithrombine III.

- Mesure quotidienne du taux d'antithrombine III pour l'adaptation de la dose individuelle, puisque en cas de traitement prolongé avec de l'héparine non fractionnée, il existe un risque de diminution du taux d'antithrombine.

Ce médicament contient jusqu'à 1,5 mmol (36 mg) de sodium par flacon d'Atenativ 500 et jusqu'à 3,1 mmol (72 mg) de sodium par flacon d'Atenativ 1000; il devra en être tenu compte chez les patients devant suivre un régime alimentaire hyposodé.

Enfants et adolescents

Les données d'études cliniques et les revues systématiques sur l'utilisation de l'antithrombine III dans le traitement de nouveau-nés prématurés dans l'indication non autorisée du "syndrome de détresse respiratoire du nouveau (IRDS)" montrent l'existence d'un risque accru d'hémorragie intracrânienne et de mortalité sans preuve d'effets positifs dans cette population de patients.

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

Héparine: L'administration d'héparine à des doses thérapeutiques associée à un traitement de substitution de l'antithrombine III augmente le risque d'hémorragies. L'effet inhibiteur de la coagulation de l'antithrombine III est considérablement amplifié par l'héparine. La demi-vie de l'antithrombine III peut être fortement réduite en cas de traitement simultané avec de l'héparine, en raison de la consommation accrue de l'antithrombine III. C'est pourquoi l'administration simultanée d'héparine et de d'antithrombine III à des patients présentant un risque d'hémorragie élevé doit faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique.

4.6 Fertilité, Grossesse et Allaitement

L'expérience clinique actuelle concernant la sécurité de l'antithrombine III humaine au cours de la grossesse est encore limitée. Atenativ doit être utilisé chez les femmes enceintes ou allaitantes qui présentent un déficit en antithrombine III uniquement en cas d'indication indiscutable. Il est à noter que chez ces patientes, il existe au cours de la grossesse un risque plus élevé de survenue d'épisodes thromboemboliques.

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

Il n'y a aucune donnée suggérant que l'utilisation d'Atenativ puisse affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La fréquence de chaque effet indésirable a été déterminée en fonction des critères suivants:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Occasionnel ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Très rare ($< 1/10.000$).

Hypersensibilité ou réactions allergiques (y compris angio-oedème, brûlures, picotement au site de perfusion, frissons, rougeur de la peau, urticaire généralisé, céphalées, urticaire, faible tension artérielle, apathie, nausées, agitation, tachycardie, sentiment d'oppression thoracique). Occasionnellement, ils peuvent conduire à une anaphylaxie sévère y compris un choc. De rares cas de fièvre ont été observés.

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.

Pour de plus amples renseignements sur le risque d'infection, voir la section 4.4.

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage d'Antithrombine III n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antithrombotiques, groupe héparine
Code ATC: B01AB02

L'antithrombine III, glycoprotéine composée de 432 acides aminés dont le poids moléculaire est de 58 kD, appartient à la famille des inhibiteurs de la protéase sérine. C'est l'un des inhibiteurs physiologiques les plus importants de la coagulation sanguine. Les facteurs les plus fortement inhibés sont la thrombine et le facteur Xa, mais aussi les facteurs contact, le système intrinsèque et le complexe facteur VIIa/facteur tissulaire. L'activité de l'antithrombine III est largement potentialisée par l'héparine et les effets anticoagulants de l'héparine dépendent de la présence de l'antithrombine III.

L'antithrombine contient deux domaines fonctionnellement importants. Le premier contient le centre réactif qui procure un site de clivage pour les protéases telles que la thrombine, (nécessaire pour la formation d'un complexe inhibiteur-protéase stable). Le second, est un domaine de liaison aux glycosaminoglycanes, responsable de l'interaction avec l'héparine et les substances apparentées, qui accélère l'inhibition de la thrombine. Les complexes anticoagulant-enzyme sont décomposés par le système réticulo-endothélial

L'activité de l'antithrombine chez l'adulte est de 80 à 120% et chez le nouveau-né d'environ 40 à 60%.

Il existe quelques études mineures sur la Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD) (coagulopathie de consommation) (CIVD), la septicémie et la prééclampsie, le traitement par L-asparaginase de la leucémie lymphoblastique aiguë, de la maladie veno-occlusive et sur les interventions chirurgicales avec cœur-poumon artificiel, où l'utilisation d'antithrombine III a montré un effet positif sur les paramètres de la coagulation. Dans ces cas, aucun impact sur la morbidité et la mortalité n'a été signalé. Dans l'étude KyberSEPT, portant sur plus de 2300

patients en sepsis, il n'a été observé aucune différence en termes de mortalité entre les patients traités par l'antithrombine III et les patients sous placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques ont montré une demi-vie moyenne d'environ 3 jours. En cas de traitement simultané avec l'héparine, cette demi-vie n'est plus que 1,5 jour environ. En cas de consommation aiguë, la demi-vie peut être réduite à quelques heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Propriétés toxicologiques

L'Atenativ étant un constituant physiologique d'origine humaine, aucune étude toxicologique n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des autres composants

Albumine humaine,
Chlorure de sodium.
Solvant: eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Atenativ ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Poudre et solvant:
3 ans

Solution reconstituée:

La solution reconstituée doit être utilisée dans les 12 heures qui suivent sa préparation.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur). Ne pas congeler. Conserver à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine.

Dans son emballage, le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu' à 25°C maximum) pendant 1 mois au maximum. Dans ce cas, la durée de conservation expire à la fin du mois.. La nouvelle date de péremption devra être indiquée à l'extérieur de la boîte.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre dans un flacon (verre de type II) avec bouchon de bromobutyle;
Solvant dans un flacon (verre de type I) avec bouchon de bromobutyle.

1 flacon contenant 500 UI d'Antithrombine III sous forme de poudre
1 flacon de 10 ml d'eau pour préparations injectables

1 flacon contenant 1000 UI d'Antithrombine III sous forme de poudre
1 flacon de 20 ml d'eau pour préparations injectables

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après dissolution dans le solvant, l'antithrombine III peut être mélangée avec une solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9 % ou une solution de glucose isotonique 5 %, pour perfusion dans des flacons de perfusion en verre ou en plastique.

La date de péremption figure sur le conditionnement primaire et sur l'emballage. Atenativ ne doit pas être utilisé après la date de péremption.

Normalement, la solution doit être limpide à légèrement opalescente. Ne pas utiliser une solution trouble ou présentant un dépôt.

La durée de dissolution est au maximum de 5 minutes. Après dissolution, le produit doit être utilisé le plus rapidement possible et impérativement dans les 12 heures qui suivent. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Les médicaments non utilisés et les déchets doivent être éliminés conformément aux prescriptions nationales.

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

OCTAPHARMA GmbH
Elisabeth-Selbert-Str. 11
40764 Langenfeld
Tel.: 02173-917-0
Fax: 02173-917-111
E-Mail: info@octapharma.de
www.octapharma.de

IMPORTATEUR

OCTAPHARMA France
62bis, avenue André MORIZET
92100 Boulogne-Billancourt - France
Tel : +33 (0) 1 41 31 80 00
Statut pharmaceutique : Exploitant

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

4310.00.00

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

14.05.1984/01.03.2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Octobre 2016

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

12. ORIGINE DU PLASMA

Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Estonie, Finlande, Hongrie, Luxembourg, Norvège, Portugal, Suède, Suisse, Slovénie, République Tchèque, USA

28/12/2017