

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATENATIV 50 UI/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

ATENATIV se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution pour perfusion contenant 500 UI ou 1 000 UI d'antithrombine dérivée du plasma humain lyophilisée par flacon.

Le produit contient 50 UI/mL d'antithrombine dérivée du plasma humain après reconstitution avec la solution jointe (eau pour préparation injectable), c.-à-d. 10 mL (500 UI), 20 mL (1 000 UI).

L'activité (UI) est définie selon la méthode chromogénique de la Pharmacopée Européenne. L'activité spécifique d'ATENATIV est d'environ 2,8 UI/mg de protéines.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de 500 UI contient 36 mg de sodium.

Chaque flacon de 1000 UI contient 72 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

ATENATIV se présente sous une forme lyophilisée, c.-à-d. une poudre ou une masse solide friable blanche voire légèrement jaune. Le solvant de reconstitution est de l'eau pour préparation injectable, qui se présente sous la forme d'un liquide limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Patients présentant un déficit congénital.

- Prophylaxie d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie dans des situations cliniques à risque (en particulier lors d'une intervention chirurgicale ou pendant la période du post-partum), en association avec de l'héparine, si cela est indiqué.
- Prévention de la progression d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie en association avec de l'héparine, comme indiqué.

Patients atteints de déficit acquis en antithrombine (voir rubriques 4.4 et 5.1).

ATENATIV est indiqué chez les adultes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par antithrombine doit être prescrit après avis d'un spécialiste des troubles de l'hémostase.

Posologie

En cas de déficit congénital, la dose doit être adaptée en fonction de chaque patient en tenant compte des antécédents familiaux relatifs aux événements thromboemboliques, du risque clinique réel et des examens de laboratoire.

La posologie et la durée du traitement substitutif en cas de déficit acquis dépendent du taux d'antithrombine plasmatique, de la présence de signes en faveur d'une clairance accélérée, de la pathologie sous-jacente et de la sévérité de l'état clinique. La quantité à administrer et la fréquence d'administration devraient toujours reposer sur l'efficacité clinique et les analyses biologiques de chaque patient.

Le nombre d'unités d'antithrombine administrées s'exprime en Unités Internationales (UI) selon le standard actuel de l'OMS pour l'antithrombine. L'activité de l'antithrombine dans le plasma s'exprime soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport au Standard International pour l'antithrombine dans le plasma).

Une Unité Internationale (UI) d'activité de l'antithrombine correspond à la quantité d'antithrombine dans 1 mL de plasma humain normal. Le calcul de la dose nécessaire d'antithrombine repose sur le résultat empirique qu'1 UI d'antithrombine par kilo de poids corporel augmente l'activité de l'antithrombine dans le plasma d'environ 1% (facteur de correction).

La dose initiale est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'unités à administrer = poids corporel (kg) x (taux cible – activité réelle de l'antithrombine [%]).

L'activité initiale à atteindre dépend de la situation clinique. Lorsque l'indication pour un traitement de substitution est établie, la dose doit être suffisante pour atteindre l'activité cible de l'antithrombine et maintenir un niveau efficace. La dose doit être déterminée et surveillée en fonction des analyses de laboratoire de l'activité de l'antithrombine. Celles-ci doivent être réalisées au moins deux fois par jour jusqu'à stabilisation du patient, puis une fois par jour, de préférence immédiatement avant la perfusion suivante. Les corrections du dosage doivent prendre en compte à la fois les signes en faveur d'une clairance accélérée de l'antithrombine selon les contrôles biologiques, et également l'évolution clinique. L'activité de l'antithrombine doit être maintenue au-dessus de 80 % pendant la durée du traitement, sauf dans le cas où des données cliniques indiquent un niveau d'efficacité différent.

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

Par la suite, la dose et la fréquence, ainsi que la durée du traitement doivent être adaptées aux données biologiques et à la situation clinique.

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité d'ATENATIV chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Le produit doit être administré par voie intraveineuse.

Pour les adultes, la vitesse de perfusion ne doit pas excéder 300 UI/min.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux résidus du procédé de fabrication comme décrit à la rubrique 5.3.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de déficit acquis en antithrombine, une baisse isolée du taux d'antithrombine, par exemple en raison de troubles de la synthèse, ne nécessite généralement pas un traitement substitutif si l'état clinique du patient est stable.

Comme pour tout produit intraveineux à base de protéines, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les patients doivent être étroitement surveillés et observés pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler les signes de symptômes éventuels. Les patients doivent être informés des premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité, notamment urticaire, urticaire généralisée, sensation d'oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

Si ces symptômes apparaissent après l'administration, les patients doivent contacter leur médecin.

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

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

de 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 efficaces contre les virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) et pour le virus non enveloppé de l'hépatite A (VHA). Les mesures prises peuvent être d'une utilité limitée contre les virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19. Une infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et pour les personnes immunodéprimées ou présentant une érythropoïèse accrue (p. ex., anémie hémolytique).

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être envisagée chez les patients qui reçoivent régulièrement/de manière répétée des produits à base d'antithrombine dérivée du plasma humain.

Lors de chaque administration d'ATENATIV, il est vivement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit administré au patient afin de pouvoir maintenir le lien entre le patient et le lot du produit.

Surveillance clinique et biologique lorsque l'antithrombine est utilisée conjointement à de l'héparine :

- pour adapter la dose d'héparine et éviter une hypocoagulabilité excessive, des contrôles du TCA et, le cas échéant, de l'activité anti-FXa doivent être réalisés régulièrement, à intervalles rapprochés et en particulier au cours des premières minutes/heures suivant le début de l'administration de l'antithrombine.
- mesure quotidienne du taux d'antithrombine dans le but d'adapter la dose individuelle, car il existe un risque de diminution du taux d'antithrombine en cas de traitement prolongé avec de l'héparine non fractionnée.

Ce médicament contient 36 mg (ATENATIV 500 UI) ou 72 mg (ATENATIV 1000 UI) de sodium par flacon, soit respectivement 1,8% et 3,6% de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Population pédiatrique

Les données issues des études cliniques et des revues systématiques sur l'utilisation de l'antithrombine III pour le traitement des nouveau-nés prématurés dans l'indication non approuvée du syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né (SDR) suggèrent l'existence d'un risque accru d'hémorragie intracrânienne et de mortalité en l'absence d'un effet bénéfique démontré.

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

Héparine : un traitement de substitution de l'antithrombine lors de l'administration d'héparine à des doses thérapeutiques augmente le risque d'hémorragie. L'effet de l'antithrombine est fortement amplifié par l'héparine. La demi-vie de l'antithrombine peut être considérablement réduite par un traitement concomitant par héparine en raison du taux de renouvellement accéléré de l'antithrombine. Dès lors, l'administration simultanée d'héparine et d'antithrombine à un patient qui présente un risque d'hémorragie accru doit faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'expérience concernant l'innocuité des produits à base d'antithrombine humaine au cours de la grossesse est limitée. ATENATIV ne doit être administré à la femme enceinte et allaitante ayant un déficit en antithrombine que si cela est clairement indiqué. Il convient de tenir compte du fait que, chez ces patientes, la grossesse comporte un risque plus élevé d'événements thromboemboliques.

Grossesse

Des données cliniques limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'antithrombine chez la femme enceinte. Les données disponibles ne suggèrent pas d'effets nocifs pour la mère ou l'enfant. Les études animales réalisées chez le rat n'ont pas indiqué d'effets nocifs sur la parturition, le développement embryonnaire / fœtal et postnatal.

Allaitement

On ne sait pas si l'antithrombine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre / de s'abstenir du traitement par ATENATIV, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune information n'est disponible sur les effets possibles de l'antithrombine sur la fertilité masculine et féminine.

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

ATENATIV n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (y compris angio-œdème, brûlure et picotement au site de perfusion, frissons, rougeur du visage, urticaire généralisée, maux de tête, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, sentiment d'oppression thoracique, picotements, vomissements et respiration sifflante) ont été observées peu fréquemment et, dans certains cas, elles peuvent évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc). De rares cas de fièvre ont été observés.

Pour des informations sur la sécurité virale, voir rubrique 4.4.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des effets indésirables identifiés pendant l'utilisation d'ATENATIV. Compte tenu du fait que la déclaration des effets indésirables après la commercialisation du médicament est spontanée et que les informations proviennent d'une population dont la taille est incertaine, la fréquence de ces effets indésirables est dite « indéterminée » (elle ne peut être évaluée à partir des données disponibles) :

Code MedDRA	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique Choc anaphylactique Réaction anaphylactoïde Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Anxiété
Affections du système nerveux	Vertige
Affections cardiaques	Tachycardie
Affections vasculaires	Saignement Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite allergique Urticaire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Bouffée congestive Fièvre Réaction au site d'injection Hyperhidrose

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 symptôme de surdosage n'a été rapporté avec l'antithrombine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques, groupe héparine, code ATC : B01AB02.

L'antithrombine, une glycoprotéine composée de 432 acides aminés dont le poids moléculaire est de 58 kD, appartient à la famille des SERPIN (inhibiteurs de la protéase sérine). Elle est l'un des inhibiteurs naturels les plus importants de la coagulation sanguine. Les facteurs les plus fortement inhibés sont la thrombine et le facteur Xa, mais également les facteurs d'activation de contact, le système intrinsèque et le complexe facteur VIIa/facteur tissulaire. L'activité de l'antithrombine est fortement augmentée par l'héparine et les effets anticoagulants de l'héparine dépendent de la présence de l'antithrombine. L'antithrombine contient deux domaines fonctionnels importants. Le premier contient le centre réactif qui offre un site de clivage pour les protéases telles que la thrombine qui est nécessaire pour former un complexe inhibiteur-protéase stable. Le second est un domaine de liaison aux glycosaminoglycane responsables de l'interaction avec l'héparine et les substances apparentées, qui accélèrent l'inhibition de la thrombine.

Les complexes inhibiteurs enzymatiques de la coagulation sont éliminés par le système réticulo-endothélial. L'activité de l'antithrombine chez l'adulte est de 80 à 120 % et, chez le nouveau-né, les taux sont d'environ 40 à 60 %. Cette activité est d'environ 50 % en cas de déficit congénital en antithrombine. Le taux à partir duquel le déficit acquis en antithrombine devient cliniquement important peut varier en fonction de l'étiologie. En cas de sepsis, des taux < 50–60 % sont associés à un pronostic défavorable.

Il existe d'autres études sur le syndrome de consommation (CID), le sepsis, la pré-éclampsie, le traitement par L-asparaginase de la leucémie lymphoblastique aiguë, la maladie veino-occlusive, les interventions chirurgicales avec cœur-poumon artificiel, où l'utilisation d'antithrombine a montré un effet positif sur les paramètres de la coagulation. Aucune preuve sur la morbidité et la mortalité n'a été documentée dans ces études.

L'essai KyberSept, une étude prospective randomisée de phase III contrôlée contre placebo, en double aveugle, a défini les populations de patients atteints de sepsis qui ont obtenu un bénéfice en matière de survie du fait d'un traitement par une forte dose de concentré d'antithrombine. Ces populations incluent les patients avec un sepsis à haut risque de décès et ceux qui ne reçoivent pas d'héparine concomitante. Les patients atteints de CIVD ou avec un pronostic vital engagé et n'ayant en outre pas reçu d'héparine concomitante ont obtenu un bénéfice encore plus marqué.

Dans l'étude Kybersept, 2314 patients atteints de sepsis ont été randomisés pour recevoir soit 30 000 UI d'antithrombine sur 4 jours (n = 1 157) soit un placebo (n = 1 157). Une analyse en sous-groupe de 698 patients (698/2 314 ; placebo = 346 ; antithrombine = 352) n'ayant pas reçu d'héparine concomitante pendant la phase de traitement (jours 1-4), a montré que la mortalité à 28 jours était plus faible avec l'antithrombine qu'avec le placebo (37,8 % contre 43,6 % ; réduction absolue : 5,8 % ; risque relatif : 0,860 [IC à 95 % : 0,725-1,019]). La mortalité a augmenté jusqu'au jour 90 (44,9 % contre 52,5 % ; réduction absolue : 7,6 % ; risque relatif : 0,851 [0,735-0,987]). Dans ce sous-groupe, 563 patients disposant de suffisamment de données pour le diagnostic de CIVD ont été identifiés (placebo = 277 ; antithrombine = 286). A l'entrée dans l'étude, 40,7 % des patients (229/563) présentaient une CIVD. Comparé au placebo, une réduction absolue significative de la mortalité de 14,6 % (p = 0,024) à 28 jours et de 16,2 % (p = 0,015) à 90 jours est observée chez les patients atteints de CIVD traités par antithrombine. Une autre analyse en sous-groupe des patients à haut risque de décès (mortalité prédite de 30-60 %) à l'entrée dans l'étude (1 008/2 314 ; antithrombine = 490 ; placebo = 518) a été réalisée. Le taux de mortalité à 28, 56 et 90 jours dans le groupe traité par antithrombine par rapport au placebo était de 36,9 % vs 40,7 % (risque relatif [IC à 95 %] : 0,907 [0,776–1,059]), 42,0 % vs

48,8 % (0,859 [0,750–0,985]) et 45,5 % vs 51,6 % (0,883 [0,777–1,005]), respectivement. Chez les patients n'ayant pas reçu d'héparine concomitante (antithrombine = 140 ; placebo = 162), l'effet thérapeutique en faveur de l'antithrombine était plus prononcé que chez les patients ayant reçu de l'héparine concomitante. Sans héparine concomitante, la réduction absolue de la mortalité dans le groupe antithrombine par rapport au groupe placebo était de 8,7 % à 28 jours (35,7 % vs 44,4 % [risque relatif : 0,804 ; IC à 95 % : 0,607-1,064]) et 12,3 % à 90 jours (42,8 % vs 55,1 % [risque relatif : 0,776 ; IC à 95 % : 0,614-0,986]).

Dans l'essai KyberSept, des événements hémorragiques majeurs ont été observés chez 5,7 % des patients du groupe placebo (total n = 1 155) contre 10,0 % des sujets traités par antithrombine (total n = 1 161), risque relatif (IC à 95 %) = 1,75 (1,31-2,33). Dans le sous-groupe ne recevant pas d'héparine concomitante, la différence n'est pas statistiquement significative (4,6 % pour le placebo [total n = 345] contre 7,9 % pour l'antithrombine [total n = 354], RR : 1,71 [0,95-3,07]). Dans d'autres études, la supplémentation en antithrombine n'a pas été associée à une augmentation du risque de saignement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques menées avec ATENATIV ont montré une demi-vie biologique moyenne d'environ 3 jours. La demi-vie peut être réduite à environ 1,5 jour en cas de traitement concomitant avec de l'héparine. Dans le déficit acquis en antithrombine, la demi-vie plasmatique de l'antithrombine peut être réduite à quelques heures dans certaines conditions cliniques de forte consommation, par exemple en cas de sepsis sévère et de coagulation intravasculaire disséminée.

5.3. Données de sécurité préclinique

ATENATIV contient des traces de phosphate de tributyle et d'octoxynol, des produits chimiques qui sont utilisés pendant la fabrication pour l'inactivation des virus. Dans les études non cliniques, les effets de ces impuretés n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme étant suffisamment au-dessus de l'exposition maximale chez l'homme, ce qui indique une faible pertinence pour l'usage clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

ATENATIV :

- Chlorure de sodium
- albumine humaine
- N-acétyl-tryptophane
- acide caprylique.

Solvant/diluant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

3 ans (flacon pour perfusion).

La solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 12 heures à température ambiante (15 à 25 ° C).

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une conservation de 48 heures à une température de 2 à 30°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée de conservation du produit en cours d'utilisation et les conditions de stockage avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Idéalement, ils n'excéderont pas 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la reconstitution du produit a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C– 8°C). Conserver les flacons dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de conservation, le produit peut être conservé à une température de 25°C pendant une période maximale de 1 mois, sans être placé à nouveau au réfrigérateur pendant cette période, et il doit être éliminé s'il n'est pas utilisé par la suite.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et dilué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de poudre en verre de type II avec bouchon (caoutchouc de bromobutyle) et flacon de solvant en verre de type I avec bouchon (caoutchouc de bromobutyle)

ATENATIV 500 UI : 1 flacon de poudre (500 UI) et 1 flacon d'eau pour préparation injectable (10 mL)

ATENATIV 1 000 UI : 1 flacon de poudre (1 000 UI) et 1 flacon d'eau pour préparation injectable (20 mL)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La poudre lyophilisée est reconstituée dans de l'eau pour préparation injectable stérile.

Après reconstitution, ATENATIV peut être mélangé à une solution de chlorure de sodium isotonique (9 mg/mL) et/ou une solution de glucose isotonique (50 mg/mL) dans des flacons de perfusion en verre ou dans des récipients en plastique. ATENATIV ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Normalement, la solution est limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser les solutions troubles ou contenant un dépôt.

La durée de reconstitution est d'au maximum 5 minutes. Après reconstitution, le produit doit être utilisé le plus rapidement possible et dans les 12 heures lorsqu'il est conservé entre 15 et 25°C.

Éliminer toute solution non utilisée.

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

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

OCTAPHARMA FRANCE
62 BIS AVENUE ANDRE MORIZET
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

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

- 34009 302 019 4 7 : 1 flacon de poudre 500 UI (verre) + 1 flacon de solvant (verre) de 10 mL.
- 34009 302 019 5 4 : 1 flacon de poudre 1000 UI (verre) + 1 flacon de solvant (verre) de 20 mL.

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

14/02/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

31/03/2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.