

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ANTITROMBINA III BAXALTA 50 UI/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Antithrombine III dérivée du plasma humain

ANTITROMBINA III BAXALTA se présente sous la forme de poudre lyophilisée et de solvant pour solution pour perfusion contenant :

	ANTITROMBINA III BAXALTA 500 UI/10 ml	ANTITROMBINA III BAXALTA 1 000 UI/20 ml
Antithrombine dérivée de plasma	500 UI/flacon	1 000 UI/flacon
Antithrombine dérivée de plasma humain reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables	50 UI/ml (500 UI/10 ml)	50 UI/ml (1 000 UI/20 ml)
volume de solvant	10 ml	20 ml

L'activité en Unités Internationales (UI) est déterminée au moyen de la méthode chromogénique de la Pharmacopée Européenne.

L'activité spécifique d'ANTITROMBINA III BAXALTA est d'environ 3,0 UI/mg de protéines plasmatiques.

Excipients à effet notoire

500 UI/10 ml

ANTITROMBINA III BAXALTA contient 37,7 mg de sodium par flacon

1000 UI/20 ml

ANTITROMBINA III BAXALTA contient 75,5 mg de sodium par flacon

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

Ce médicament se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée ou d'un solide friable, de couleur jaune clair à vert clair. Le produit reconstitué doit être administré par voie intraveineuse.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le déficit en antithrombine III, congénital ou acquis, est lié à un risque accru de complications thromboemboliques et à une réaction héparinique réduite ou absente.

Pour cette raison, l'administration d'antithrombine III est indiquée pour la prophylaxie et la thérapie des phénomènes thromboemboliques en raison de :

1. Déficit congénital, en particulier en cas d'intervention chirurgicale, de grossesse ou d'accouchement

2. Déficit acquis, en particulier dans le cas de :

- Thrombose ou risque de thrombose chez les patients présentant un syndrome néphrotique ou une entéropathie.
- Opérations chirurgicales et hémorragies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, en particulier si cela nécessite un traitement de remplacement avec des concentrés de facteur de coagulation (complexe prothrombique).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la supervision d'un médecin spécialisé dans le traitement des patients présentant un déficit en antithrombine.

Posologie

Dans les déficiences congénitales, la posologie doit être individualisée pour chaque patient en tenant compte des antécédents familiaux, en particulier en ce qui concerne les événements thromboemboliques, les facteurs de risque cliniques réels et les tests de laboratoire.

La posologie et la durée du traitement de substitution dans les déficiences acquises dépendent du taux d'antithrombine plasmatique, de la présence de signes d'augmentation du renouvellement, de la maladie sous-jacente et de la gravité de l'état clinique. La quantité à administrer et la fréquence de l'administration doivent toujours être basées sur chaque cas individuel, sur l'efficacité clinique et sur les tests de laboratoire.

La quantité d'unités d'antithrombine administrée est exprimée en unités internationales (UI), qui sont liées à la norme actuelle de l'OMS pour l'antithrombine. L'activité de l'antithrombine dans le plasma est exprimée à la fois en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) et en unités internationales (par rapport à la norme internationale pour l'antithrombine plasmatique).

1. Indications spécifiques de posologie dans la coagulopathie de consommation

La condition préalable à une posologie suffisante est la détermination de l'activité de l'antithrombine III à effectuer avant le début du traitement et après de courts intervalles d'environ 4 à 6 heures. Le niveau de plasma doit être augmenté d'au moins 80 % à 100 % de la valeur normale. Si l'activité est abaissée à moins de 70 %, une administration supplémentaire est requise. Pour le calcul de la dose, la formule indicative suivante peut être appliquée :

UI d'AT III à perfuser = AD x kg de poids corporel

AD = Augmentation Désirée de l'antithrombine III (différence entre l'activité d'AT III à atteindre et sa valeur initiale)

Si l'héparine est administrée de façon concomitante, il convient de prendre en compte le fait que l'action de cette dernière est renforcée par l'antithrombine III (voir rubrique 4.5).

2. Indications spécifiques de posologie dans les autres déficits en antithrombine III

En général, une dose initiale d'environ 1 500 UI peut être administrée, puis la moitié de la dose initiale à des intervalles de 8 à 24 heures.

La détermination de l'activité de l'antithrombine III est essentielle pour établir la dose exacte.

Pour le calcul de la dose, la formule indicative suivante peut être appliquée :

UI d'AT III à perfuser = $\frac{\text{AD x kg de poids corporel}}{2}$

L'activité d'antithrombine initiale à obtenir dépend de la situation clinique. Lorsqu'il existe une indication de remplacement de l'antithrombine, la posologie doit être suffisante pour atteindre l'activité d'antithrombine désirée et maintenir un niveau efficace. La posologie doit être identifiée et contrôlée en fonction des résultats de l'activité antithrombine en laboratoire ; les dosages doivent être effectués au moins deux fois par jour jusqu'à ce que le patient se soit stabilisé, puis une fois par jour, de préférence immédiatement avant la prochaine perfusion. L'ajustement de la posologie doit tenir compte à la fois des signes d'un renouvellement accru de l'antithrombine, en accord avec les contrôles de laboratoire, et de l'évolution clinique. L'activité antithrombine doit être maintenue au-dessus de 80 % pendant toute la durée du traitement, sauf si les caractéristiques cliniques indiquent un niveau efficace différent.

La dose initiale habituelle pour les déficits congénitaux est de 30 à 50 UI/kg.

Par la suite, la dose et la fréquence, ainsi que la durée du traitement, doivent être ajustées en fonction des données biologiques et de l'état clinique.

Population pédiatrique

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'ANTITROMBINA III BAXALTA chez les enfants de moins de 6 ans.

Mode d'administration

Le produit doit être administré par voie intraveineuse.

La vitesse d'administration ne doit pas dépasser 5 ml/min.

Pour les instructions sur la reconstitution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine.

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.

Hypersensibilité

Comme tout produit contenant des protéines injecté par voie intraveineuse, des réactions allergiques de type hypersensibilité peuvent apparaître. Les patients doivent être surveillés de près et faire l'objet d'une observation rigoureuse, afin de détecter tout symptôme pendant toute la durée de la perfusion. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité : urticaire (y compris généralisée), oppression thoracique, dyspnée, hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes surviennent, les patients doivent contacter leur médecin.

En cas de choc, les procédures médicales standard doivent être instaurées pour le traitement.

En cas de réaction allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement l'administration.

Les réactions légères peuvent être contrôlées par l'administration d'antihistaminiques. Le traitement des réactions hypotoniques sévères est celui du traitement actuel du choc.

Agents infectieux transmissibles

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que vis-à-vis des virus non enveloppés de l'hépatite A (VHA) et parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement de l'antithrombine dérivée de plasma humain est recommandée.

Surveillance clinique et biologique lorsque l'antithrombine est utilisée en association avec l'héparine :

- afin d'ajuster le dosage d'héparine et d'éviter une hypocoagulabilité excessive, des contrôles de l'étendue de l'anticoagulation (TCA, et activité anti-FXa lorsqu'approprié) doivent être effectués régulièrement, à des intervalles proches et plus particulièrement pendant les premières minutes/heures après le début de l'administration de l'antithrombine ;
- afin d'ajuster la dose individuelle, des dosages quotidiens des taux d'antithrombine doivent être effectués, à cause du risque de diminution des taux d'antithrombine suite au traitement prolongé avec de l'héparine non fractionnée.

Sodium

500 UI/10 ml

Ce médicament contient 37,7 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

1000 UI/20 ml

Ce médicament contient 75,5 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 3,8% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2g de sodium par adulte.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ANTITROMBINA III BAXALTA chez les patients pédiatriques n'ont pas encore été établies lors des études cliniques menées par le laboratoire.

Les données des études cliniques et des révisions systématiques relatives à l'utilisation d'antithrombine III pour le traitement des nouveau-nés prématurés dans l'indication non approuvée du syndrome de détresse respiratoire infantile (*Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS*) suggèrent une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne et de la mortalité en l'absence d'un effet bénéfique démontré.

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

Héparine : le traitement substitutif par l'antithrombine pendant l'administration d'héparine à des doses thérapeutiques augmente le risque d'hémorragie. L'effet de l'antithrombine est fortement renforcé par l'héparine. La demi-vie de l'antithrombine peut être significativement réduite par un traitement concomitant par l'héparine en raison du renouvellement accéléré de l'antithrombine. Ainsi, l'administration simultanée d'héparine et d'antithrombine à un patient présentant un risque accru de saignement doit être surveillée cliniquement et biologiquement.

En principe, pour le traitement d'association avec l'héparine, des contrôles réguliers du TCA (Temps de Céphaline Activée) et l'ajustement correspondant de la dose d'héparine sont recommandés.

En outre, chez les patients présentant une thrombocytopénie, il peut y avoir une déficience du facteur 4 plaquettaire, ce qui contribue à réduire la neutralisation de l'héparine augmentant ainsi la tendance hémorragique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'expérience concernant l'innocuité de l'utilisation de produits à base d'antithrombine administrés pendant la grossesse est limitée.

L'expérience concernant l'innocuité de l'utilisation de produits à base d'antithrombine administrés pendant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été évaluée dans des essais cliniques contrôlés. ANTITROMBINA III BAXALTA doit être administré pendant la grossesse et l'allaitement aux femmes

Traduction IT-FR validée par les Affaires Réglementaires Takeda France le 3 Août 2021

présentant un déficit en antithrombine uniquement si cela est clairement indiqué, en tenant compte du fait que, chez ces patientes, il existe un risque accru d'événements thromboemboliques pendant la grossesse.

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

ANTIROMBINA III BAXALTA n'altère pas ou altère de manière négligeable l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Il n'existe aucune donnée disponible sur les effets indésirables dans les études cliniques menées sur ANTITROMBINA III BAXALTA par le laboratoire.

Des réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques ont été signalées avec ANTITROMBINA III BAXALTA après sa mise sur le marché.

Pour les informations sur la transmission d'agents infectieux, voir rubrique 4.4.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ci-après sont issus des données obtenues d'après l'expérience post-commercialisation et sont énoncés selon la Classification des systèmes d'organes (CSO) de MedDRA, puis selon les termes recommandés par ordre de gravité.

La fréquence a été évaluée selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$) et Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification de systèmes-organes MedDRA (CSO)	Effets indésirables (Terme recommandé dérivé du dictionnaire MedDRA)	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Réaction anaphylactique	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Tremblements	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Fréquence indéterminée

Description des effets indésirables sélectionnés

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (pouvant inclure angioœdème, brûlure et irritation au site d'injection, frissons, rougeur, urticaire généralisée, maux de tête, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fièvre, fourmillements, vomissements et dyspnée), pouvant parfois entraîner une anaphylaxie sévère (y compris le choc), sont rarement observées.

Dans de rares cas, une fièvre est observée.

Dans de rares cas, une thrombocytopenie de type immunologique induite par l'héparine (type II) peut survenir. On peut observer un nombre de plaquettes inférieur à 100 000/ μ l ou une diminution du nombre de plaquettes de 50 %.

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 site Internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : www.signalement-sante.gouv.fr

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques ; groupe héparine, code ATC : B01AB02.

L'antithrombine est une glycoprotéine de 58 kD, constituée de 432 acides aminés et appartenant à la superfamille des serpins (inhibiteur de sérine-protéase).

C'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 de facteur VIIa/facteur tissulaire. L'activité de l'antithrombine est considérablement renforcée par l'héparine et les effets anticoagulants de l'héparine dépendent de la présence d'antithrombine.

L'antithrombine contient deux domaines fonctionnels importants. Le premier contient le centre réactif et procure un site de clivage pour les protéinases telles que la thrombine, condition préalable pour la formation d'un complexe stable de protéinase-inhibiteur. Le second est un lien de glycosaminoglycane, responsable de l'interaction avec l'héparine et les substances apparentées, ce qui accélère l'inhibition de la thrombine. Les complexes inhibiteurs/enzymatiques de la coagulation sont catabolisés par le système réticuloendothélial.

L'activité de l'antithrombine est de 80 à 120 % chez l'adulte ; les taux chez les nouveau-nés se situent autour de 40 à 60 %.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques menées sur l'antithrombine ont montré une demi-vie biologique moyenne d'environ 60 heures en situation normale ou en cas de déficit congénital. En cas de déficit acquis, la demi-vie est considérablement réduite et dans les cas extrêmes de très forte consommation (coagulation intravasculaire disséminée), elle est de quelques heures seulement.

Un traitement concomitant par l'héparine peut réduire la demi-vie à environ 1 jour et demi.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'antithrombine III humaine est un composant normal du plasma humain. Les essais de toxicité aiguë sont peu significatifs et ne permettent pas d'évaluer les doses toxiques ou létales et de déterminer le rapport dose-effet.

Les essais de toxicité avec des doses répétées ne sont pas réalisables chez l'animal de laboratoire en raison de la formation d'anticorps. Aucun effet toxique, ni oncogène, ni mutagène n'a pour l'heure été rapporté avec l'antithrombine III sur l'embryo-fœtus.

En ce qui concerne les modèles d'animaux, aucun signe de toxicité aiguë n'a été signalé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Glucose

Chlorure de sodium

Citrate de sodium dihydrate

Tris(hydroxyméthyl)aminométhane

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament 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

Le produit lyophilisé est valable 3 ans à compter de la date de préparation s'il est conservé à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ANTITROMBINA III BAXALTA 500 UI/10 ml

Flacon en verre transparent de type II, avec bouchon en caoutchouc butylique recouvert de fluorescéine, contenant une poudre lyophilisée correspondant à 500 UI d'antithrombine.

Flacon en verre de type I, avec bouchon perforable contenant 10 ml de solvant. Set pour la reconstitution et l'injection.

ANTITROMBINA III BAXALTA 1 000 UI/20 ml

Flacon en verre transparent de type II, avec bouchon en caoutchouc butylique recouvert de fluorescéine, contenant une poudre lyophilisée correspondant à 1 000 UI d'antithrombine.

Flacon en verre de type I, avec bouchon perforable contenant 20 ml de solvant.
Set pour la reconstitution et l'injection.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Schéma pour la reconstitution du produit lyophilisé et administration de la solution

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

ANTITROMBINA III BAXALTA doit être conservé sous forme lyophilisée et reconstitué seulement immédiatement avant l'administration. Utiliser une technique aseptique pendant toute la durée du processus de reconstitution. La solution doit être administrée immédiatement, car elle ne contient pas de conservateurs.

Après la reconstitution, la solution doit être inspectée visuellement afin de détecter des éventuelles particules ou une éventuelle coloration anormale avant l'administration. La solution doit être jaune et claire ou légèrement opalescente. Les solutions troubles ou avec des dépôts ne doivent pas être administrées.

Reconstitution du produit lyophilisé :

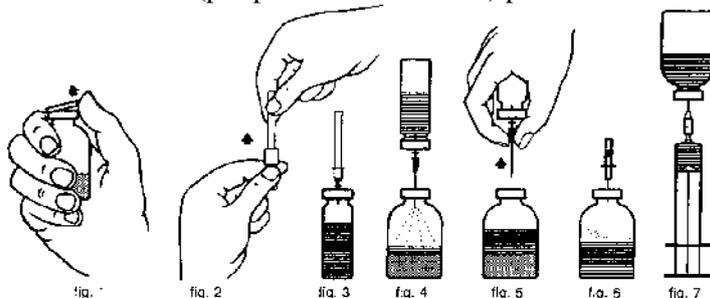
1. Amener le flacon contenant le solvant à la température ambiante (37 °C au maximum)
2. Enlever les capuchons de protection des flacons du produit lyophilisé et du solvant (Fig. 1) et désinfecter les bouchons en caoutchouc des deux flacons.
3. Les deux extrémités de l'aiguille de transfert sont protégées par deux capuchons en plastique soudés. Tourner l'un des capuchons pour rompre le point de soudure, libérer l'aiguille (Fig. 2) et l'insérer dans le bouchon en caoutchouc du flacon du solvant (Fig. 3)
4. Retirer l'autre capuchon de l'aiguille de transfert en prenant soin de ne pas toucher l'aiguille.
5. Retourner le flacon du solvant et introduire l'extrémité libre de l'aiguille de transfert de la moitié

de sa longueur dans le bouchon en caoutchouc du flacon du produit lyophilisé (Fig. 4). Étant donné que le flacon de la substance lyophilisée est sous vide, le solvant sera aspiré à l'intérieur.

6. Séparer le flacon du solvant et l'aiguille du flacon du produit lyophilisé (Fig. 5) et agiter légèrement ce dernier pour favoriser la dissolution.
7. Après la dissolution complète de la poudre, insérer l'aiguille d'aération (Fig. 6) ; la mousse qui s'était éventuellement formée disparaîtra rapidement. Retirer l'aiguille d'aération.

Administration de la solution :

8. Tourner le capuchon de protection de l'aiguille-filtre pour rompre la soudure et le retirer. Placer l'aiguille-filtre sur la seringue et aspirer la solution dans la seringue (Fig. 7).
9. Retirer l'aiguille-filtre et appliquer à la seringue l'aiguille pour injection (ou l'aiguille papillon).
10. Administrer la solution lentement (pas plus de 5 ml/minute) par voie intraveineuse.



Si la solution est perfusée, il convient d'utiliser des dispositifs de perfusion à usage unique munis d'un filtre.

Tout médicament non utilisé ainsi que les déchets provenant de ce médicament doivent être éliminés conformément aux normes locales en vigueur.

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

Baxalta Innovations GmbH – Industriestrasse 67, A – 1221 Vienne

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

AMM italienne n° 027113012 – « 500 UI/10 ml poudre et solvant pour solution pour perfusion »
1 flacon de poudre 500 UI + 1 flacon de solvant 10 ml + set de reconstitution et de perfusion

AMM italienne n° 027113024 – « 1 000 UI/20 ml poudre et solvant pour solution pour perfusion »
1 flacon de poudre 1 000 UI + 1 flacon de solvant 20 ml + set de reconstitution et de perfusion

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

Date de première autorisation : décembre 1990

Date de dernier renouvellement : juin 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Juillet 2021