

ANNEXE 1

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ATryn 1750 UI poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient nominaleme nt 1 750 UI* d'antithrombine alpha**.

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 175 UI d'antithrombine alpha.

L'activité spécifique d'ATryn est d'environ 7 UI/mg de protéines.

* l'activité (UI) est définie d'après le dosage chromogène de la Pharmacopée européenne.

** antithrombine recombinante humaine produite dans le lait de chèvre transgéniques par la technique de l'ADN recombinant (rADN).

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 38 mg (1,65 mmol) de sodium par flacon de 10 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion
La poudre est blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ATryn est indiqué pour le traitement préventif des thromboembolies veineuses en chirurgie chez les patients adultes présentant un déficit congénital en antithrombine. Il est habituellement administré en association avec de l'héparine ou de l'héparine de bas poids moléculaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des patients présentant un déficit congénital en antithrombine.

Posologie

En raison des différences dans la pharmacocinétique de l'antithrombine alpha et de l'antithrombine dérivée du plasma, le traitement doit suivre les recommandations posologiques spécifiques décrites ci-dessous. Dans le traitement du déficit congénital en antithrombine, la dose et la durée du traitement doivent être individualisées pour chaque patient en tenant compte des antécédents familiaux relatifs à des événements thromboemboliques, des facteurs de risque clinique réels et des examens biologiques.

Le nombre d'unités d'antithrombine alpha administrées est exprimé en unités internationales (UI), conformément à la norme OMS actuelle applicable au concentré d'antithrombine. L'activité de l'antithrombine (AT) dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain), soit en unités internationales (conformément à la norme internationale de l'antithrombine dans le plasma). Une unité internationale (UI) de l'activité antithrombine est équivalente à la quantité d'antithrombine présente dans un ml de plasma humain normal. Le calcul de la posologie requise d'antithrombine alpha est basé sur l'activité antithrombine plasmatique avant traitement et le poids corporel.

Le traitement par antithrombine alpha a pour objectif thérapeutique d'augmenter et de maintenir l'activité de l'antithrombine entre 80 et 120% de l'activité normale (0,8 à 1,2 UI/ml) pendant la durée du traitement.

Le traitement initial commence avec une dose de charge visant une activité en antithrombine de 100%. Cette dose d'attaque initiale est basée sur le poids corporel et sur le niveau d'activité en antithrombine avant traitement.

La dose de charge requise est établie en utilisant la formule suivante :

Dose de charge (UI) = [(100 – niveau d'activité en AT avant traitement en %) / 2,28] x poids corporel en kg

La dose de charge habituelle chez les patients chirurgicaux (50% de l'activité en AT initiale, poids corporel 75 kg) présentant un déficit congénital en antithrombine dans des situations cliniques à risque est de 20 à 25 UI/kg de poids corporel. La dose d'attaque doit être administrée sous la forme d'une perfusion de 15 minutes immédiatement suivie par l'initiation de la perfusion d'entretien.

La dose d'entretien requise pour les patients chirurgicaux est administrée sous forme de perfusion continue, calculée au moyen de la formule suivante :

Dose d'entretien (UI/heure) = [(100 – niveau d'activité en AT du patient avant traitement en %) / 10,22] x poids corporel en kg

La dose d'entretien habituelle chez les patients chirurgicaux présentant un déficit congénital en antithrombine dans des situations cliniques à risque est de 4 à 5 UI/kg/h. En situation de consommation (par exemple intervention chirurgicale majeure, utilisation concomitante d'héparine) la dose réelle peut être supérieure. Consulter les recommandations de surveillance thérapeutique et d'ajustements posologiques indiquées ci-dessous. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le risque d'accidents thromboemboliques veineux soit réduit et/ou lorsqu'un suivi efficace de l'anticoagulation a été établi.

Surveillance thérapeutique et ajustement posologique

La dose doit être ajustée en fonction des résultats biologiques de l'activité en antithrombine. La réponse peut varier d'un patient à l'autre, et atteindre différents niveaux d'amélioration in vivo et différentes demi-vies. Des mesures fréquentes de l'activité en antithrombine et des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires en début de traitement et juste après l'intervention chirurgicale.

Après le début de la perfusion de la dose d'entretien, un prélèvement de sang doit être effectué 45 minutes après le début de la perfusion de la dose de charge pour la mesure de l'activité en AT. Dans le cas où l'activité en AT est comprise entre 80 % et 120 % (0,8 à 1,2 UI/ml), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Dans le cas où l'activité en AT est inférieure à 80 %, augmenter le débit de perfusion de la dose d'entretien de 50 %. Dans le cas où l'activité en AT est supérieure à 120%, réduire le débit de perfusion de 30%. Vérifier l'activité en AT 30 minutes après tout changement du débit de perfusion, ou quatre heures après une valeur comprise dans la zone cible. Par la suite,

L'activité en antithrombine doit être vérifiée 1 à 2 fois par jour et la posologie ajustée en conséquence. L'activité en antithrombine doit être maintenue au-dessus de 80 % pendant la durée du traitement, à moins que des données cliniques n'indiquent un niveau efficace différent.

Il est possible que l'intervention chirurgicale ait une influence sur l'activité en AT. Par conséquent, une vérification supplémentaire de l'activité en AT doit être effectuée après l'intervention. Dans le cas où l'activité est inférieure à 80% une perfusion en bolus de 15 minutes d'AT peut être administrée pour rétablir rapidement le niveau d'activité en AT. La dose peut être calculée en utilisant l'activité en AT post-chirurgicale dans la formule de la dose de charge donnée ci-dessus.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ATryn chez les enfants et les adolescents (<18 ans) n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible. Les concentrations d'antithrombine pédiatriques peuvent être différentes de celles de l'adulte, notamment chez les nouveau-nés.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

La dose de charge doit être administrée en perfusion de 15 minutes immédiatement suivie par l'initiation de la perfusion d'entretien.

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

4.3 Contre-indications

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

Hypersensibilité aux protéines de chèvre ou aux composants du lait de chèvre.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec tout produit protéique administré par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent se produire. Les patients doivent être étroitement surveillés et observés attentivement pour détecter d'éventuels symptômes tout au long de la perfusion. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité incluant éruption, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Si de tels symptômes apparaissent après administration, les patients doivent contacter leur médecin. En cas de choc, un traitement médical standard doit être instauré.

Les patients traités avec ce médicament doivent faire l'objet d'une surveillance relative aux éventuelles réactions immunologiques cliniques. Le taux d'anticorps doit être surveillé et consigné.

L'expérience des traitements répétés avec ce médicament est très limitée. Dans ce type de situation, il est particulièrement important de mettre en place une surveillance étroite des réactions immunologiques.

Grossesse

Compte tenu des différences des caractéristiques pharmacocinétiques d'ATryn chez les patientes enceintes par rapport aux autres patientes, il est impossible de donner des recommandations relatives à la posologie au cours de la grossesse ou pendant la période postpartum.

En association avec des anticoagulants

Une surveillance clinique et biologique est nécessaire lorsque l'antithrombine est associée à de l'héparine, de l'héparine de bas poids moléculaire ou d'autres anticoagulants qui potentialisent l'activité anticoagulante de l'antithrombine :

- Pour ajuster correctement la posologie de l'anticoagulant et éviter une hypocoagulabilité excessive, des contrôles du niveau d'anti-coagulation (TCA et le cas échéant activité anti-facteur Xa) doivent être réalisés régulièrement à intervalles rapprochés et en particulier dans les premières minutes/heures qui suivent le début de l'administration de l'antithrombine.
- Il faut mesurer quotidiennement les niveaux d'antithrombine, afin d'ajuster la dose individuelle. Le risque de diminution des niveaux d'antithrombine par un traitement prolongé par héparine non fractionnée doit être pris en compte.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 1,65 mmol (ou 37,9 mg) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

La supplémentation de l'antithrombine pendant l'administration d'anticoagulants qui potentialisent l'activité anticoagulante de l'antithrombine (par exemple, héparine, héparine de bas poids moléculaire), peut accroître le risque d'hémorragie. La demi-vie de l'antithrombine recombinante peut être modifiée par un traitement concomitant avec ces anticoagulants en raison d'une modification de la cinétique de l'antithrombine. Ainsi, l'administration simultanée d'antithrombine avec de l'héparine, de l'héparine de bas poids moléculaire, ou autres anticoagulants qui potentialisent l'activité anticoagulante de l'antithrombine à un patient ayant un risque majoré d'hémorragie doit faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données cliniques limitées sont disponibles sur l'emploi de l'antithrombine alpha chez les femmes enceintes. Les données disponibles ne suggèrent pas d'effets néfastes chez la mère ou le nourrisson. Des études animales réalisées sur des rats n'ont pas montré d'effets nocifs sur la parturition, le développement embryonnaire/fœtal et le développement postnatal. Cependant, en raison de la différence des caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament chez la femme enceinte par rapport à la femme non enceinte, aucune recommandation concernant la posologie au cours de la grossesse ne peut être donnée à ce jour (cf. section 4.4). Par conséquent, l'antithrombine alpha ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte.

Allaitement

On ignore si l'antithrombine alpha ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise concernant soit l'interruption de l'allaitement, soit l'arrêt/le refus du traitement ATryn en prenant en compte les avantages de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la femme.

Fécondité

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

4.7 Effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus souvent observés dans les essais cliniques étaient les vertiges, les céphalées, les hémorragies, les nausées, les hémorragies au site de la ponction veineuse, les hémorragies post-opératoires et la sécrétion de la plaie.

Les effets indésirables les plus graves signalés dans les essais cliniques étaient les hémorragies et les hémorragie post-opératoires.

Liste tabulée des effets indésirables

Dans les essais cliniques portant sur des patients présentant un déficit congénital en antithrombine (n = 35), un effet indésirable modéré de « prurit au niveau du site d'application » a été décrit comme étant lié au traitement à l'ATryn.

Dans d'autres essais cliniques portant sur des patients (n = 118) en chirurgie cardiaque présentant un déficit acquis en antithrombine et sur des volontaires sains (n = 102), les effets indésirables observés plus d'une fois en relation avec le traitement sous ATryn qui ont été observés plus d'une fois sont énumérés par système par classe d'organes / dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : fréquents ($\geq 1 / 100$ à $< 1 / 10$) et peu fréquents ($\geq 1 / 1\ 000$ à $< 1 / 100$).

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Fréquences	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges Céphalées
Affections vasculaires	Fréquent	Hémorragies
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Hémorragies au site de ponction veineuse
	Peu fréquent	Sensations de chaleur Érythèmes au site de perfusion Douleurs au site de perfusion Éruptions cutanées au site de perfusion Ecchymoses au site de ponction veineuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Hémorragies postopératoires Sécrétions de la plaie

Aucun anticorps contre l'antithrombine alpha n'a été détecté jusqu'à 90 jours après le traitement avec ATryn.

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 – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques : classe des héparines Code ATC : B01AB02.

Mode d'action

L'antithrombine, glycoprotéine de 432 acides aminés, 58 kD, appartient à la superfamille des serpinines (inhibiteur de protéases à sérine). 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 sont également inhibés les facteurs d'activation de contact, le système intrinsèque, et le complexe facteur VIIa/facteur tissulaire. L'activité de l'antithrombine est potentialisée de façon importante par l'héparine et les effets anticoagulants de l'héparine dépendent de la présence d'antithrombine.

L'antithrombine contient deux domaines fonctionnellement importants. Le premier constitue le centre réactif et fournit un site de clivage pour les protéases comme la thrombine, condition préalable pour la formation d'un complexe inhibiteur-protéases stable. Le second est un domaine de fixation du glycosaminoglycane responsable de l'interaction avec l'héparine et les substances apparentées, qui accélère l'inhibition de la thrombine. Les complexes, inhibiteur-enzyme de la coagulation, sont dégradés par le système réticulo-endothélial.

L'activité normale en antithrombine chez les adultes est de 80 à 120 % (0,8 à 1,2 UI/ml) et chez les nouveau-nés environ 40 à 60 % (0,4 à 0,6 UI/ml).

Efficacité et sécurité clinique

Dans un essai clinique utilisant une évaluation par échographie Duplex en série, l'antithrombine alpha s'est montrée efficace dans la prévention des événements thromboemboliques chez quatorze patients présentant un déficit congénital en antithrombine dans des situations cliniques à haut risque. Certaines données supplémentaires ont été obtenues chez un certain nombre de patients au cours d'un programme d'usage compassionnel.

Une autorisation de mise sur le marché sous « circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie qu'à cause de la rareté de cette maladie, pour des raisons scientifiques il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de cette spécialité pharmaceutique. L'Agence Européenne des Médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être fournie, et si nécessaire le RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intraveineuse d'ATryn (un bolus intraveineux de 50 UI/kg ou de 100 UI/kg de poids corporel) à des patients présentant un déficit congénital en antithrombine sans symptôme clinique de thrombose, et sans utilisation d'héparine, le gain a été de $2,07 \pm 1,54$ UI/kg de poids corporel (moyenne \pm ET). Les paramètres pharmacocinétiques de population pour l'ATryn issus de la même étude ont été (moyenne \pm ET) :

- Aire sous la courbe : $587,88 \pm 1,63$ (% x h)
- Demi-vie de distribution : $1,74 \pm 1,28$ h, demi-vie d'élimination : $10,16 \pm 1,28$ h.
- Durée de séjour moyenne : $8,57 \pm 1,24$ h.
- Clairance : $0,665 \pm 0,0493$ l/h (moyenne \pm ES)

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine
Citrates de sodium
Chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts : 4 ans.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 3 heures après reconstitution et 8 heures après dilution à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre dans un flacon en verre (type I) muni d'un bouchon (caoutchouc de bromobutyle siliconé), un sertissage (aluminium) et un capuchon amovible (plastique).

Boîtes de 1, 10 ou 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est exclusivement réservé à un usage unique.

Reconstitution/dilution

Les flacons doivent être amenés à une température ne dépassant pas 25 °C avant reconstitution. La poudre doit être reconstituée avec 10 ml d'eau pour préparations injectables (eau ppi), injectée le long du bord du flacon et mélangée doucement (ne pas agiter) pour éviter la formation de mousse.

Le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particule et/ou décoloration avant administration. La solution doit être légèrement jaune, transparente à légèrement opalescente. Ne pas utiliser en cas de solutions troubles ou présentant des dépôts.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement et pas plus tard que 3 heures après reconstitution.

Une solution de chlorure de sodium normale de 9 mg/ml (0,9 %) peut être ajoutée pour permettre une dilution à une concentration convenant à l'administration.

Administration

Après dissolution complète, le produit reconstitué peut être prélevé dans une seringue stérile jetable. Le produit reconstitué doit être administré par perfusion intraveineuse au moyen d'une seringue à perfusion stérile jetable ou d'une poche à perfusion avec un filtre en ligne dont la taille des pores est de 0,22 micron. Le contenu des seringues doit être administré immédiatement et pas plus tard que 3 heures après reconstitution. Si diluée, la solution préparée dans des poches à perfusion doit être administrée immédiatement et pas plus tard que 8 heures après dilution. La compatibilité avec les lignes de perfusion PVC avec filtres en ligne est établie.

Élimination

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

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 Les Ulis
France

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

EU/1/06/355/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT D'AUTORISATION

Date de première autorisation: 28 juillet 2006
Date de dernier renouvellement: 15 juillet 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE
DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES
EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Therapure Biopharma Inc.
2585 Meadowpine Blvd.
Mississauga, Ontario, Canada L5N 8H9

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

LFB-BIOTECHNOLOGIES
3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 Les Ulis
France

MedImmune Pharma BV
Lagelandseweg 78
6545 CG Nijmegen, Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (Voir l'Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, section 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement d'ATryn dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit s'entendre sur le contenu et le format du programme pédagogique, notamment les moyens de communication, les modes de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le matériel pédagogique destiné aux professionnels de santé vise à renforcer la sensibilisation aux problèmes potentiels d'efficacité résultant de l'utilisation hors AMM d'ATryn.

Le titulaire de l'AMM doit veiller à ce que, dans chaque État membre où ATryn est commercialisé, tous les professionnels de santé censés pouvoir prescrire et utiliser ATryn aient accès à l'outil pédagogique suivant, ou qu'il leur soit fourni :

- Matériel pédagogique pour les médecins (guide)
- Résumé des caractéristiques du produit

Le matériel pédagogique pour les médecins devra contenir les éléments clés suivants :

- Informations sur la population et les indications actuellement validées par l'AMM, y compris le fait que le produit n'est pas indiqué dans la population pédiatrique.
- Informations sur les problèmes d'efficacité associés à l'utilisation hors AMM d'ATryn, en particulier dans la population pédiatrique.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'autorisation de mise sur le marché «sous certaines circonstances exceptionnelles»

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description de	Date d'échéance
<p>Protocole GTC AT HD 012-04 : Étude multicentrique, internationale destinée à évaluer la tolérance et l'efficacité de l'Antithrombine Alpha chez les patients atteints d'un déficit congénital en antithrombine (AT) dans les situations à haut risque de thrombose.</p> <p>Les résultats de l'étude terminée GTC AT HD 012-04, et tout particulièrement les résultats des études menées auprès de femmes enceintes traitées durant la période péripartum ont été soumis. Une variation de l'autorisation de mise sur le marché sera soumise en vue d'étendre l'indication et la posologie des femmes enceintes.</p>	31/03/2020
<p>Surveillance post-commercialisation</p> <p>a) Avant la mise sur le marché dans tout État membre de l'UE, le titulaire de l'AMM établira un programme de surveillance post-commercialisation afin de recueillir les informations suivantes concernant les patients atteints d'un déficit congénital en AT traités par ATryn.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caractéristiques démographiques ▪ Indication ▪ Posologie ▪ Durée du traitement ▪ Traitement préalable par ATryn ▪ Utilisation d'anticoagulants ▪ Réactions indésirables au médicament, y compris le manque d'efficacité ▪ Développement d'anticorps <p>Les médecins doivent être encouragés à inclure des patients dans le</p>	31/03/2018

programme de surveillance et les résultats de la surveillance doivent être fournis dans la mise à jour de l'UE-plan de management des risques ou à l'occasion de la réévaluation annuelle, selon l'événement intervenant en premier lieu.

- b) Avant la mise sur le marché dans tout État membre de l'UE, le titulaire de l'AMM établira un programme d'immunosurveillance et fournira aux médecins des tests destinés à mesurer la présence d'anticorps anti-ATryn. Ce test de recherche d'anticorps devra être fourni sur demande d'un médecin, et lorsque le titulaire de l'AMM recevra des informations sur une possible immunoréaction ou un manque d'efficacité.
- c) Le titulaire de l'AMM s'assurera que les documents fournis aux médecins contiennent les informations relatives au programme de surveillance post-commercialisation et au programme d'immunosurveillance.

Cette surveillance post-commercialisation durera jusqu'à ce que 40 patients soient inclus.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (10 ou 25 FLACONS)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ATryn 1750 UI, poudre pour solution pour perfusion
antithrombine alpha (rADN)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient nominalement 1 750 UI d'antithrombine alpha*. Après reconstitution, 1 ml de solution contient 175 UI d'antithrombine alpha.

* antithrombine recombinante humaine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
Glycine
Chlorure de sodium
Citrate de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion (1 750 UI)
1 flacon
10 flacons
25 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

À usage unique exclusivement

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 Les Ulis
France

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

EU/1/06/355/001
EU/1/06/355/002
EU/1/06/355/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification acceptée pour la non-inclusion du Braille.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

DONNÉES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette de flacon

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET SI NÉCESSAIRE, VOIE(S)
D'ADMINISTRATION**

ATryn 1 750 UI, poudre pour solution pour perfusion
antithrombine alpha (rADN)
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 750 UI d'antithrombine alpha

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, Les Ulis, France

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ATryn 1750 IU poudre pour solution pour perfusion antithrombine alpha (rADN)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'ATryn et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ATryn ?
3. Comment utiliser ATryn ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ATryn ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'ATryn ET DANS QUEL CAS L'UTILISER

ATryn contient de l'antithrombine alpha qui est similaire à l'antithrombine humaine produite naturellement. Dans l'organisme, l'antithrombine bloque la thrombine, une substance jouant un rôle central dans le processus de coagulation du sang.

Si vous présentez un déficit congénital en antithrombine, votre niveau sanguin d'antithrombine est inférieur à la normale. Ceci peut entraîner une tendance plus élevée à la formation de caillots dans vos vaisseaux sanguins. Les vaisseaux de vos jambes (thrombose veineuse profonde) ou d'autres vaisseaux de votre organisme (thromboembolie) peuvent être affectés. Cette tendance est encore plus élevée pendant une intervention chirurgicale lourde. Il est donc important que votre taux d'antithrombine dans le sang soit maintenu à des niveaux suffisants dans ces situations.

Ce médicament est utilisé chez les patients présentant un déficit congénital en antithrombine (ayant hérité de faibles niveaux de protéine antithrombine). Il est utilisé lorsque les patients subissent une chirurgie, pour éviter les problèmes dus à la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux. Il est normalement administré en association avec de l'héparine ou de l'héparine de faible poids moléculaire (un autre médicament aidant à prévenir les caillots sanguins).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER ATryn

N'utilisez jamais ATryn

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'antithrombine alpha ou à l'un des autres composants contenus dans ATryn.
- Si vous êtes allergique aux produits provenant de la chèvre puisque l'antithrombine alpha est produite dans le lait de chèvres transgéniques par la technique de l'ADN recombinant (rADN).

Faites attention avec ATryn

Si vous avez de l'urticaire, une éruption ou un prurit sur toute la surface de la peau, une oppression thoracique, une respiration sifflante (difficulté à respirer), vous devez immédiatement contacter votre médecin puisque ces symptômes pourraient être ceux d'une réaction allergique sévère. Pour détecter

d'éventuelles réactions allergiques, du sang pourra être prélevé et analysé avant et un peu après votre traitement avec ATryn.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Aucune information sur l'utilisation de ATryn chez les patients de moins de 18 ans n'est disponible. Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé si vous avez moins de 18 ans.

Utilisation d'autres médicaments

Veillez informer votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Lorsque ATryn est utilisé avec de l'Héparine (médicament anticoagulant), ou d'autres médicaments anticoagulants, ceci peut augmenter le risque de saignement. Par conséquent, votre médecin surveillera attentivement l'emploi de ce médicament lorsqu'il est administré avec ces médicaments anticoagulants.

Grossesse et allaitement

ATryn n'est pas indiqué chez les femmes enceintes. On ignore s'il est présent dans le lait maternel. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'allaiter pendant le traitement avec ce médicament.

ATryn contient du sodium

Ce médicament contient 1,65 mmol (ou 37,9 mg) de sodium par flacon : à prendre en compte pour les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

3. COMMENT UTILISER ATryn

Votre traitement sera instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients présentant un déficit inné en antithrombine.

Votre infirmière préparera une solution d'antithrombine alpha à administrer dans votre veine. Pour prévenir la formation de caillots sanguins, le médicament continuera à vous être administré jusqu'à ce que votre médecin détermine que le traitement peut être arrêté sans danger.

Si vous avez utilisé plus d'ATryn que vous n'auriez dû

Le médecin vous traitera de façon appropriée si vous présentez des effets secondaires particuliers.

Si vous arrêtez d'utiliser ATryn

Si vous envisagez d'arrêter le traitement, informez votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, veuillez vous adresser à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, ATryn peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous présentez de l'urticaire, des démangeaisons ou des papules sur toute la peau, une oppression thoracique, une respiration sifflante (difficulté à respirer), vous devez immédiatement contacter votre médecin car ces symptômes peuvent indiquer une réaction allergique sévère.

Lors d'études avec ATryn, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Effets indésirables fréquents (affectant jusqu'à 1 patient sur 10) :

- démangeaisons au site de perfusion
- vertiges
- maux de tête,
- saignements (au site de perfusion ou après la chirurgie)

- nausées.

Effets indésirables peu fréquents (affectant jusqu'à 1 patient sur 100) :

- sensation de chaleur,
- réactions au site de perfusion telles que douleurs, ecchymoses et rougeurs

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité d'un médicament.

5. COMMENT CONSERVER ATryn

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Flacons non ouverts :

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C à 8°C).

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, le carton et du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Solutions reconstituées/diluées :

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 3 heures après reconstitution et 8 heures après dilution à une température ne dépassant pas 25 °C.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient ATryn:

La substance active est l'antithrombine alpha*. Après reconstitution, 1 ml de solution contient 175 UI d'antithrombine alpha.

L'activité spécifique d'ATryn est d'environ 7 UI/mg de protéines.

* antithrombine recombinante humaine produite dans le lait de chèvres transgéniques par la technique de l'ADN recombinant (rADN).

Les autres composants sont : la glycine, le chlorure de sodium et le citrate de sodium.

Qu'est-ce que ATryn et contenu de l'emballage extérieur

ATryn est fourni en poudre pour solution pour perfusion (1 750 UI de poudre en flacon).

La poudre est blanche à blanc cassé.

Boîtes de 1, 10 ou 25 flacons.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, 3 Avenue des Tropiques, ZA de Courtaboeuf, 91940 Les Ulis, France

Fabricant

LFB-BIOTECHNOLOGIES, 3 Avenue des Tropiques, ZA de Courtaboeuf, 91940 Les Ulis, France

Cette notice a été approuvée pour la dernière fois en

Une autorisation de mise sur le marché « circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament.

Cela signifie qu'à cause de la rareté de cette maladie pour des raisons scientifiques, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé.

Ce médicament est exclusivement réservé à un usage unique.

Reconstitution/dilution

Les flacons doivent être amenés à une température ne dépassant pas 25 °C avant reconstitution. La poudre doit être reconstituée avec 10 ml d'eau pour préparation injectables (eau ppi), injectée le long de la paroi du flacon et mélangée doucement (ne pas agiter) pour éviter la formation de mousse.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particule et/ou décoloration avant administration. La solution doit être légèrement jaune, transparente à légèrement opalescente. Ne pas utiliser en cas de solutions troubles ou présentant des dépôts.

Les flacons doivent être utilisés immédiatement et pas plus tard que 3 heures après reconstitution.

Une solution de chlorure de sodium normale de 9 mg/ml (0,9 %) peut être ajoutée pour permettre une dilution à une concentration convenant à l'administration.

Administration

Après dissolution complète, le produit reconstitué peut être prélevé dans une seringue stérile jetable. Le produit reconstitué doit être administré par perfusion intraveineuse au moyen d'une seringue à perfusion stérile jetable ou d'une poche à perfusion avec un filtre en ligne dont la taille des pores est de 0,22 micron. Le contenu des seringues doit être administré immédiatement et pas plus tard que 3 heures après reconstitution. Si diluée, la solution préparée dans des poches à perfusion doit être administrée immédiatement et pas plus tard que 8 heures après dilution. La compatibilité avec les lignes de perfusion PVC avec filtres en ligne est établie.

Élimination

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

Le traitement par l'antithrombine alpha a pour objectif thérapeutique d'augmenter l'activité de l'antithrombine entre 80 et 120% (0,8 à 1,2 UI/ml) et de la maintenir pendant la durée du traitement.

Le traitement initial commence avec une dose de charge visant une activité en antithrombine de 100%. Cette dose d'attaque initiale est basée sur le poids corporel et le niveau d'activité en antithrombine avant traitement.

La dose de charge requise est établie en utilisant la formule suivante :

Dose de charge (UI) = [(100 – niveau d’activité de AT avant traitement en %) /2,28] x poids corporel en kg

La dose de charge habituelle chez les patients chirurgicaux (50% de l’activité d’AT initiale, poids corporel 75 kg) présentant un déficit congénital en antithrombine dans des situations cliniques à risque est de 20 à 25 UI/kg de poids corporel. La dose d’attaque doit être administrée sous la forme d’une perfusion de 15 minutes immédiatement suivie par l’initiation de la perfusion d’entretien.

La dose d’entretien requise pour les patients chirurgicaux est administrée sous forme de perfusion continue, calculée au moyen de la formule suivante :

Dose d’entretien (UI/heure) = [(100 – niveau d’activité d’AT du patient avant traitement en %) /10,22] x poids corporel en kg

La dose d’entretien habituelle chez les patients chirurgicaux présentant un déficit congénital en antithrombine dans des situations cliniques à risque est de 4 à 5 UI/kg/h. En situation de consommation (par exemple intervention chirurgicale majeure, utilisation concomitante d’héparine) la dose réelle peut être supérieure. Consulter les recommandations de surveillance thérapeutique et d’ajustements posologiques indiquées ci-dessous. Le traitement doit être poursuivi jusqu’à ce que le risque d’accidents thromboemboliques veineux soit réduit et/ou lorsqu’un suivi efficace de l’anticoagulation a été établi.

Surveillance thérapeutique et ajustement posologique

La dose doit être ajustée en fonction des résultats biologiques de l’activité de l’antithrombine. La réponse peut varier d’un patient à l’autre, et atteindre différents niveaux d’amélioration in vivo et différentes demi-vies. Des mesures fréquentes de l’activité en antithrombine et des ajustements posologiques peuvent s’avérer nécessaires en début de traitement et juste après l’intervention chirurgicale.

Après le début de la perfusion de la dose d’entretien, un prélèvement de sang doit être effectué 45 minutes après le début de la perfusion de la dose de charge pour la mesure de l’activité en AT. Dans le cas où le niveau d’activité d’AT est compris entre 80 % et 120 % (0,8 à 1,2 UI/ml), aucun ajustement posologique n’est nécessaire. Dans le cas où l’activité en AT est inférieure à 80 %, augmenter le débit de perfusion de la dose d’entretien de 50 %. Dans le cas où l’activité en AT est supérieure à 120 %, réduire le débit de perfusion de 30%. Vérifier l’activité en AT 30 minutes après tout changement du débit de perfusion, ou quatre heures après une valeur comprise dans la zone cible. Par la suite, l’activité en antithrombine doit être vérifiée 1 à 2 fois par jour et la posologie ajustée en conséquence. L’activité en antithrombine doit être maintenue au-dessus de 80 % pendant la durée du traitement, à moins que des données cliniques n’indiquent un niveau efficace différent.

Il est possible que l’intervention chirurgicale ait une influence sur l’activité en AT. Par conséquent, une vérification supplémentaire de l’activité en AT doit être effectuée après l’intervention. Dans le cas où l’activité est inférieure à 80% une perfusion en bolus de 15 minutes d’AT peut être administrée pour rétablir rapidement le niveau d’activité d’AT. La dose peut être calculée en utilisant l’activité en AT post-chirurgicale dans la formule de la dose de charge donnée ci-dessus.

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité de ATryn chez les enfants et les adolescents (<18 ans) n’ont pas été établies. Aucune donnée n’est disponible. Les concentrations d’antithrombine pédiatriques peuvent être différentes de celles de l’adulte, notamment chez les nouveau-nés.

Mode d’administration

Par voie intraveineuse.

La dose de charge doit être administrée en perfusion de 15 minutes immédiatement suivie par l’initiation de la perfusion d’entretien.